Postverlagsort Würzburg 2

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

BEGRÜNDET VON A. BERLINER UND C. THESING

UNTER BESONDERER MITWIRKUNG VON

ERICH v. HOLST

HERAUSGEGEBEN VON

ERNST LAMLA

BEIRAT:

J. BARTELS • E. BEDERKE • H. BROCKMANN • P. TEN BRUGGENCATE • C. W. CORRENS • H. J. DEUTICKE
H. v. FICKER • R. GRAMMEL • O. HAHN • R. HARDER • M. HARTMANN • W. HEISENBERG • K. HENKE
A. KÜHN • M. v. LAUE • H. MARTIUS • R. W. POHL

ORGAN DER MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN
ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

42. JAHRGANG **HEFT 14 (ZWEITES JULIHEFT)** **1955**

INHALT:

Seite

AUFSÄTZE.

Über die Entstehung der Krebszellen. Von O. WARBURG . . . 401

BERICHTE.

Die galvanomagnetischen Effekte in Halbleitern. Von O. MADELUNG 406

KURZE ORIGINALMITTEILUNGEN.

Vorläufige Bestimmung der mittleren Länge des 80jährigen Sonnenfleckenzyklus. Von W. GLEISSBERG 410

Zum Problem des Spannungsumbaus mit unveränderter Fließgrenze bei der Entstehung von Restspannungen. Von H. SCHLECHTWEG 410

Antiferromagnetismus bei Mangan—Kupfer- und Mangan—Gold-Legierungen. Von A. KUSSMANN und E. RAUB . . . 411

Eine Anordnung zum quantitativen Nachweis von energiearmen β-Strahlern mit fluoreszierenden Lösungen. Von J. C. ROUCAYROL und E. OBERHAUSEN 411

Zur Frage der Feinstrukturforschung mit Röntgenstrahlen durch Fluoreszenzmessungen. Von L. HERFORTH 412

Synthetic Derivatives of Montmorillonite. Von H. MUKERJEE 412

Absorption Spectra of Copper and Nickel Chelates. Von S. BASU und K. K. CHATTERJEE 413

Die Geschwindigkeit der Neutralisationsreaktion. Von M. EIGEN und L. DE MAEYER 413

Über den Mechanismus der FRIES-Reaktion. Von Á. GERECS und M. WINDHOLZ 414

Über Abweichungen vom normalen Verlauf der MICHAELIS-ARBUSOW-Reaktion. Von N. KREUTZKAMP und H. KAYSER . 415

Stability of Copper and Nickel Biguanide Complexes. Von A. K. RAY und B. D. SARMA 415

Synthesis of Several 4-Pyridylacetic Acid Hydrazides. Von H. ZIMMER und D. K. GEORGE 415

Ein Ninhydrinreagenz für quantitative Aminosäurebestimmungen auf Papierchromatogrammen. Von J. BARROLLIER . . 416

Iodoxine as a New Analytical Reagent. Von A. K. MUKHERJEE und B. BANERJEE 416

Diphenic Acid as an Analytical Reagent for Thorium. Von G. BANERJEE 417

Chemische Vitamin D-Bestimmung mit Zinn(II)-chlorid. Von H. TSCHAPKE und H. PLESSING 417

Der B-Vitamin-Bedarf der Chrysophyceen „Ochromonas danica nom. provis. PRINGSHEIM" und „Ochromonas malhamensis PRINGSHEIM". Von H. C. HEINRICH 418

Untersuchungen über die Aktivität von Serumfermenten (Diastase, Lipase, saure und alkalische Phosphatase) bei Haustieren. Von E. KOLB 418

Die vitale Fluorochromierung der Sphärosomen (Mikrosomen) mit einem aliphatisch im N substituierten Aminopyren. Von H. DRAWERT 419

Zinc in Relation to Cancer. Von N. W. H. ADDINK und L. J. P. FRANK 419

Beobachtung eines immunisatorischen Effektes, ausgelöst von INH-resistenten Tuberkelbakterien beim Meerschweinchen. Von M. SAUPE 420

Fate of a Rat Transplant Tumour. Von W. J. P. NEISH . . . 420

Versuche zur Klärung des Mechanismus der Leukämiebildung nach Injektion von zellfreien Tumorfiltraten. Von F. FEY, A. GRAFFI und H. BIELKA 421

Untersuchungen zur weiteren Charakterisierung des leukämieerzeugenden Agens in zellfreien Sarkomfiltraten der Maus. Von A. GRAFFI, H. BIELKA, F. FEY und U. HEINE . . . 421

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Mutterkorn (Claviceps purpurea KÜHN) und Roggen (Secale cereale L.). Von A. ST. GARAY 422

In vivo induzierte Transformationen bei Rhizobien. Von R. BALASSA 422

Ein morphologischer Phasenwechsel bei einer Coccolithophoride. Von H. A. v. STOSCH 423

Über die Symbiose von Triatomiden mit Nocardia rhodnii (ERIKSON) WAKSMAN und HENRICI. Von F. BEWIG und W. SCHWARTZ 423

Kupplung von INH mit Aminosäuren. Von M. WENZEL 424

Über den topochemischen Nachweis von Zink im Ammonshorn verschiedener Säugetiere. Von H. MASKE 424

Berichtigung 424

Theorie der Supraleitung

Von **Max von Laue**, Göttingen. Zweite Auflage. Mit 37 Textabbildungen. III, 115 Seiten Gr.-8°. DM 16.40

Aus den Besprechungen: Bereits zwei Jahre nach dem Erscheinen der ersten Auflage liegt nun die zweite Auflage dieser einzigartigen Monographie über die phänomenologische Theorie der Supraleitung vor, einzigartig schon deshalb, weil der größte Teil der darin gebrachten Überlegungen und Rechnungen auf Untersuchungen des Verfassers zurückgeht oder wenigstens bemerkenswerte Erweiterungen und Verbesserungen von Betrachtungen anderer Autoren auf diesem Gebiet darstellt. Man gewinnt beim Studium dieses Buches durchaus den Eindruck, daß man der historischen Entwicklung und dem wirklich bleibenden Verdienst der verschieden daran beteiligten Autoren am besten gerecht wird, wenn man in Hinkunft die phänomenologische Theorie der Supraleitung in erster Linie mit dem Namen von Laues verbindet . . . „Die Naturwissenschaften"

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

Begründet 1913 von *A. Berliner* und *C. Thesing*. 1934/35 herausgegeben von *H. Matthée*, 1936—1944 herausgegeben von *F. Süffert*, 1945—1949 herausgegeben von *A. Eucken*.

Beilage: „Mitteilungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte".

Bildet die Fortsetzung der „Naturwissenschaftlichen Rundschau", begründet 1886 und bis 1912 (Jahrgang 27) herausgegeben von *J. Bernstein, V. Meyer, B. Schwalbe, W. Sklarek* u. a. Braunschweig, F. Vieweg & Sohn.

Organ der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte und Organ der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (bis 1948 Organ der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft).

Die „Naturwissenschaften" erscheinen zweimal monatlich. Bestellungen nimmt jede Buchhandlung, in den Westzonen auch jedes Postamt entgegen. Preis vierteljährlich 15.— DM, für das einzelne Heft 3.— DM, zuzüglich Postgebühren. Die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte erhalten die Zeitschrift im Abonnement mit einem Nachlaß von 20 %. Für Studierende der Naturwissenschaften ermäßigt sich der Bezugspreis auf vierteljährlich 11.25 DM zuzüglich Zustellgebühren. Lieferung läuft weiter, wenn nicht vier Wochen vor Quartalschluß abbestellt wird. Der Bezugspreis ist im voraus zahlbar.

Nachdruck: Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskripts und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Sonderdrucke: Den Verfassern von Originalbeiträgen und Kurzen Originalmitteilungen stehen 75 Exemplare kostenfrei zur Verfügung.

Anzeigen werden von der Anzeigenabteilung des Verlages (Berlin W 35, Reichpietschufer 20 [Britischer Sektor], Tel. 24 92 51) angenommen. Die Preise wolle man unter Angabe der Größe und des Platzes erfragen.

Springer-Verlag

Berlin · Göttingen · Heidelberg

Redaktionelle Hinweise.

I. Allgemeines.

1. Bei der Einsendung von Manuskripten an „Die Naturwissenschaften" bittet die Redaktion die Herren Autoren, stets im Auge zu behalten, daß die Zeitschrift in erster Linie den Wünschen und Interessen des weiten Kreises ihrer Leser zu dienen hat und daß daher ihnen gegenüber Sonderwünsche der Herren Autoren in bezug auf Inhalt, Form und Umfang ihrer Veröffentlichung zurücktreten müssen, falls die Redaktion dies für erforderlich hält.

2. Vor allem bittet die Redaktion, von der Einsendung von Aufsätzen Abstand zu nehmen, die nur für einen eng begrenzten Leserkreis verständlich und von Interesse sind und die daher in einer Fachzeitschrift ihren richtigen Platz haben. Ausnahmen bilden knapp gefaßte Schilderungen der Ergebnisse eben fertiggestellter Arbeiten; für diese ist die Rubrik „KOM" („Kurze Originalmitteilungen") vorgesehen. Wegen Platzmangels sind allerdings auch hier gewisse Einschränkungen nötig. In bezug auf den Inhalt: Angenommen werden können nur wirklich wichtige Arbeiten (z. B. keine bloßen Analogiearbeiten). In bezug auf den Umfang: Im Durchschnitt kann für eine einzelne KOM nur der Raum einer Spalte (etwa 1000 Silben) zur Verfügung gestellt werden.

3. Die KOM erscheinen „unter ausschließlicher Verantwortung der Autoren". Eine wissenschaftlich-kritische Stellungnahme der Herausgeber zu ihrem Inhalt erfolgt nicht. Die Redaktion prüft lediglich, ob ein genügendes Allgemein-Interesse vorliegt.

4. „Kurze Originalmitteilungen" aus dem englischen und französischen Sprachgebiet können in der Originalsprache veröffentlicht werden.

II. Spezielle Hinweise.

Alle Sendungen und Zeitschriften sind zu richten an:

Redaktion der Naturwissenschaften,

(20b) Göttingen, Jennerstr. 21, Tel.: 47 17.

In sämtlichen Fällen erhalten die Autoren eine Bestätigung über das Eintreffen von Manuskripten sowie über deren Annahme oder Ablehnung. In den Aufsätzen sind seltene und nur einem kleinen Leserkreis verständliche Fachausdrücke nach Möglichkeit zu vermeiden oder in einer Fußnote kurz zu erläutern. Literaturzitate sind fortlaufend zu numerieren; die angeführten Arbeiten werden dann in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammengestellt. Bei Erläuterung des Textes durch Figuren ist überflüssiger Aufwand zu vermeiden. Figurenvorlagen für Strichätzungen sind so sorgfältig herzustellen, daß nach ihnen ohne weitere Rückfragen Reinzeichnungen angefertigt werden können. Diese werden zur Zeitersparnis den Autoren im allgemeinen nicht vorgelegt, sondern seitens der Redaktion kontrolliert.

Photographische Abbildungen (Autotypien) können gebracht werden, soweit sachlich erforderlich. In vielen Fällen läßt sich jedoch das Wesentliche durch eine (leichter reproduzierbare) Zeichnung ebensogut zeigen.

Korrekturen.

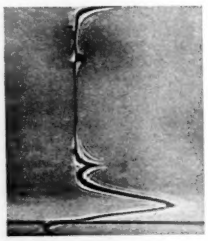
Die Autoren der Aufsätze, Berichte und Buchbesprechungen erhalten eine Fahnenkorrektur, deren umgehende Erledigung und Rücksendung erbeten wird.

Bei den KOM wird zur Beschleunigung des Erscheinens die Korrektur von Text und Abbildungen von der Redaktion besorgt, soweit nicht der Autor bei Einsendung des Manuskriptes ausdrücklich den Wunsch äußert, diese Arbeit selbst vorzunehmen. Bei KOM ohne Figuren soll hierdurch das Erscheinen innerhalb 4 Wochen nach Eingang bei der Redaktion ermöglicht werden.

Besprechungsexemplare.

Es wird gebeten, von der unverlangten Zusendung von Büchern, besonders kleineren Broschüren und Zeitschriften-Heften, abzusehen und zunächst eine Anfrage an die Redaktion zu richten, die dann von sich aus Exemplare anfordern wird. — Für die Rückgabe unverlangter Sendungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Aus unserem Fertigungsprogramm zeigten wir auf der ACHEMA XI:



Laborzentrifuge ‚PIROUETTE' 15.000 UpM, 450 cm³
Kühlzentrifuge ‚EISPIROUETTE' 14.500 UpM, 450 cm³
Ultrazentrifuge 50.000 UpM für Molekulargewichte bis 1000, mit automatischer Protokolleinrichtung und Zusatzapparatur für Diffusionsmessungen
Elektrophoresis für präparative Aufgaben
Schlierenkamera allgemein verwendbar und eingerichtet für die Verfahren nach Toepler, Philpot-Svensson, Lamm, Rayleigh
Klein-pH-Meßgerät batteriegespeist, tragbar, Elektroden für alle Zwecke, vielseitig anwendbar

Wir beraten Sie gerne kostenlos und unverbindlich

PHYWE AG · GÖTTINGEN
FABRIK WISSENSCHAFTL. APPARATE U. LABOREINRICHTUNGEN

Zweigbüros: Berlin, Hamburg, Frankfurt a. M., Köln, München, Nürnberg, Stuttgart; Auslandsvertretungen
Postfach: 665 - Drahtwort: PHYWE Göttingen - Fernruf: 6393

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

42. Jahrgang Heft 14 (Zweites Juliheft) 1955

Über die Entstehung der Krebszellen*).

Von Otto Warburg, Berlin-Dahlem.

Unser Hauptversuchsobjekt zur Messung des Stoffwechsels der Krebszellen sind heute nicht mehr Tumoren, sondern die frei in der Bauchhöhle lebenden Ascites-Krebszellen[1]), die fast Reinkulturen von Krebszellen sind und mit denen man quantitativ wie in der Maßanalyse arbeiten kann. Konnte man früher von Tumoren, mit ihrem wechselnden Gehalt an Krebszellen, nur sagen, daß sie um so stärker gären, je mehr Krebszellen sie enthalten, so können wir heute die absoluten Gärungsgrößen der Krebszellen bestimmen und finden dabei so hohe Werte, daß wir in die Nähe der Gärungsgrößen wild wachsender Torulahefen kommen.

So ist, was füher nur qualitativ war, quantitativ geworden. Was früher nur wahrscheinlich war, ist sicher geworden. Die Ära, in der die Gärung der Krebszellen oder ihre Bedeutung bestritten werden konnte, ist vorüber, und niemand kann heute noch daran zweifeln, daß wir die Entstehung der Krebszellen verstehen, wenn wir wissen, wie ihre große Gärung entsteht, oder, um es vollständiger auszudrücken, wenn wir wissen, wie die geschädigte Atmung und die zu große Gärung der Krebszellen entstehen.

I. Energie von Atmung und Gärung.

Zwar kennen wir heute fast restlos den chemischen Mechanismus der Atmung und der Gärung, aber wir brauchen diese Kenntnisse für das folgende nicht, da *die Energie alleine* im Mittelpunkt unsrer Betrachtungen stehen wird. Von Atmung und Gärung brauchen wir hier nicht *mehr* zu wissen, als daß sie energieliefernde Reaktionen sind und daß sie das energiereiche Adenosintriphosphat aufbauen, durch das dann die Energie der Atmung und der Gärung für das Leben nutzbar gemacht wird. Da bekannt ist, wieviel Adenosintriphosphat durch die Atmung und wieviel durch die Gärung aufgebaut wird, so können wir die biologisch nutzbare Energieproduktion irgendwelcher Zellen sofort hinschreiben, wenn wir ihre Atmung und ihre Gärung gemessen haben. Für die Ascites-Krebszellen der Maus z.B. finden wir im Mittel eine Atmung von $-7\,mm^3\ O_2/mg \times$ Stunden und eine Gärung von $+60\,mm^3$ Milchsäure/mg $\times$ Stunden, was, auf Energie umgerechnet, bedeutet, daß die Krebszellen gleichviel Energie durch Atmung und durch Gärung gewinnen können, während die normalen Körperzellen viel mehr Energie durch die Atmung als durch die Gärung gewinnen. Zum Beispiel gewinnen Leber und Niere eines ausgewachsenen Tieres rund 100mal soviel Energie durch Atmung als durch Gärung.

Von der aeroben Gärung — die durch die Wechselwirkung von Atmung und Gärung entsteht — wird im folgenden nicht die Rede sein, da die aerobe Gärung zu labil ist und zu sehr von äußeren Bedingungen abhängt. Von Bedeutung für die folgenden Betrachtungen sind lediglich die beiden stabilen unabhängigen Stoffwechselvorgänge, die Atmung und die *anaerobe* Gärung: die Atmung, die gemessen wird durch den Sauerstoffverbrauch von Zellen, die mit Sauerstoff gesättigt sind, und die Gärung, die gemessen wird durch die Milchsäurebildung bei Abschluß von Sauerstoff.

II. Schädigung der Atmung.

Da die Atmung aller Krebszellen geschädigt ist, so ist unsere erste Frage: Wie kann die Atmung von Körperzellen geschädigt werden? Von dieser Atmungsschädigung ist von vorneherein zu sagen, daß sie *irreversibel* sein muß, weil die Atmung von Krebszellen niemals wieder ansteigt; und zweitens, daß die Atmungsschädigung nicht so groß sein darf, daß die Zellen abgetötet werden, weil sonst keine Krebszellen entstehen könnten. Geschädigt aber ist die Atmung immer dann, wenn sie zu wenig Adenosintriphosphat bildet, sei es, daß der Sauerstoffverbrauch vermindert worden ist, sei es, daß [worauf Feodor Lynen[2]) zuerst aufmerksam gemacht hat] bei unvermindertem Sauerstoffverbrauch die Koppelung zwischen Atmung und Adenosintriphosphat-Bildung aufgehoben worden ist.

Eine Methode zur Zerstörung der Atmung von Körperzellen ist die Entziehung von Sauerstoff. Bringt man z.B. embryonales Gewebe für einige Stunden unter Sauerstoffmangel und dann in Sauerstoff zurück, so ist im allgemeinen 50% oder mehr der Atmung zerstört. Die Ursache dieser Atmungszerstörung ist Energiemangel. In der Tat brauchen die Zellen ihre Atmungsenergie zur Erhaltung ihrer Struktur, und wenn man die Atmung hemmt, so gehen Struktur und Atmung zugrunde. Sauerstoffentziehung zerstört also Atmung durch Energiemangel.

Eine andere Methode zur Zerstörung der Atmung ist die Anwendung von Atmungsgiften. Energetisch betrachtet kommt diese Methode auf die erste hinaus, denn, ob man der Zelle den Sauerstoff entzieht oder ob man durch ein Gift den Sauerstoff verhindert zu reagieren, in beiden Fällen ist das Ergebnis das gleiche, nämlich Atmungshemmung durch Energiemangel.

Ich nenne einige Atmungsgifte. Ein starkes spezifisches Atmungsgift ist die arsenige Säure, von der jeder Kliniker weiß, daß sie Krebs erzeugt. Starke spezifische Atmungsgifte sind ferner Schwefelwasserstoff und viele seiner Derivate. Wir wissen heute, daß gewisse Schwefelwasserstoffderivate, Thioharnstoff und Thioacetamid, mit denen man in letzter Zeit Citrusfrüchte konserviert, Leber- und Gallenblasenkrebs bei Ratten erzeugen.

*) Nach einem in Stuttgart am 25. Mai 1955 vor dem Zentralausschuß zur Bekämpfung des Krebses gehaltenen Vortrag.

[1]) Der transplantierbare Ascites-Krebs wurde von Loewenthal und Jahn entdeckt [Z. Krebsforsch. **37**, 439 (1932)]. Hans Lettré benutzte die Ascites-Krebszellen bei seinen zytostatischen Versuchen [Z. Krebsforsch. **57**, 1 (1951)] und zeigte dabei ihre großen Vorzüge als Versuchsmaterial. Georg Klein (Stockholm) erweiterte unsere Kenntnisse über die Physiologie und Morphologie der Ascites-Tumoren [Exp. Cell Res. **2**, 291, 518 (1951)].

[2]) Lynen, Feodor: Naturwiss. **30**, 398 (1942). — Liebigs Ann. **573**, 60 (1951).

Ein unspezifisches Atmungsgift ist Urethan. Es hemmt die Atmung als chemisch indifferentes Narkotikum, indem es die Brennstoffe von der Struktur in den Zellen verdrängt. Es ist in den letzten Jahren bekannt geworden, daß subnarkotische Dosen von Urethan bei Mäusen in 100% der Anwendung Lungenkrebs erzeugen. Urethan ist als Carcinogen besonders geeignet, weil Urethan *anders* als Alkohol an den atmenden Oberflächen selbst nicht verbrennt, und weil Urethan *anders* als Äther oder Chloroform die Zellen nicht zytolysiert. Jedes Narkotikum, das diese Eigenschaften besitzt, wird bei chronischer Gabe kleiner Mengen Krebs erzeugen.

Die erste experimentelle Erzeugung von Krebs durch Sauerstoffmangel ist von Goldblatt und Cameron beschrieben worden, die Herzfibroblasten in Gewebekultur jahrelang intermittierendem Sauerstoffmangel aussetzten und schließlich transplantable Krebszellen erhielten, während in den Kontrollkulturen, ohne Sauerstoffmangel, keine Krebszellen entstanden. Unzählig aber sind die klinischen Erfahrungen auf diesem Gebiet, die Erzeugung von Krebs durch wechselnden Druck auf die äußere Haut, auf die Schleimhäute innerer Organe, durch Verstopfung von Ausführungsgängen von Drüsen, durch Cirrhosen von Geweben usw. In allen diesen Fällen führt der intermittierende Druck zu intermittierender Durchblutungsstörung, und wahrscheinlich spielt chronischer intermittierender Sauerstoffmangel bei der Entstehung von Krebs im Körper eine noch größere Rolle als die chronische Zufuhr von Atmungsgiften.

Jede Atmungsschädigung durch Energiemangel aber, sei sie durch Sauerstoffmangel, sei sie durch Atmungsgifte hervorgerufen, muß cumulativ sein, da sie irreversibel ist; und deshalb sind häufige kleine Dosen von Atmungsgiften gefährlicher als einmalige große Dosen, bei denen immer die Chance besteht, daß die Zellen abgetötet werden, d.h., daß sie nicht carcinogen sein können.

III. Grana.

Wenn eine Zerstörung von Atmung Krebs erzeugen soll, so muß diese Zerstörung, wie bereits erwähnt, *irreversibel* sein. Wir verstehen darunter aber nicht nur, daß die Atmungshemmung nach Entfernung der Atmungsgifte bestehen bleibt, sondern *mehr noch:* daß die Atmungshemmung auch über alle folgenden Zellteilungen hinweg bestehen bleibt. Denn die Stoffwechselmessungen an transplantierten Tumoren haben gezeigt, daß die Krebszellen im Verlauf vieler Jahrzehnte nichts von der einmal verlorenen Atmung zurückgewinnen können.

Diese zunächst rätselhafte Erscheinung ist erklärt worden durch eine Entdeckung, die aus den ersten Jahren der Zellphysiologie stammt. Bringt man Leberzellen durch Aufgießen von Wasser zur Zytolyse und zentrifugiert dann die Zytolysate, so zeigt sich, daß der größere Teil der Atmung mit den Zellgrana zu Boden sinkt. Es zeigt sich weiterhin, daß diese abzentrifugierte Atmung durch die Strukturwirkungsstärken der Narkotika gehemmt werden kann, woraus folgt, daß die atmenden Grana nicht unlösliche Zellpartikeln, sondern Organismen sind, ein Ergebnis, das in den letzten Jahren durch den englischen Botaniker Darlington sowie durch Mark Woods und H. G. du Buy vom National Cancer Institute (Bethesda) fundiert worden ist. Die Autonomie der atmenden Grana kann heute kaum mehr bezweifelt werden.

Gilt nun aber für die atmenden Grana der Satz „Omne granum e grano", so versteht man, warum die an die Grana gebundene Atmung geschädigt bleibt, wenn sie einmal geschädigt worden ist: aus demselben Grunde, aus dem an Gene gebundene Eigenschaften geschädigt bleiben, wenn die Gene geschädigt worden sind.

Im übrigen erklärt die Bindung der Atmung an die Grana auch eine Carcinogenese, die ich bisher noch nicht erwähnt habe, die Carcinogenese durch Röntgenstrahlen. Rajewsky und Pauly haben kürzlich gezeigt, daß man mit starken Dosen von Röntgenstrahlen die an die Grana gebundene Atmung zerstören kann, während der kleine Teil der Atmung, der sich im flüssigen Protoplasma abspielt, durch Strahlen viel weniger hemmbar ist. Offenbar ist die Carcinogenese durch Röntgenstrahlen *nichts anderes* als eine Zerstörung von Atmung durch Abschuß atmender Grana.

Von den Grana ist hier ferner zu erwähnen, daß sie, wie Graffi gezeigt hat, hell fluoreszieren, wenn man carcinogene Kohlenwasserstoffe in ihre Umgebung bringt, daß die Grana also die carcinogenen Substanzen speichern. Wahrscheinlich ist dies die Erklärung dafür, daß die in Wasser fast unlöslichen carcinogenen Kohlenwasserstoffe die Atmung hemmen und damit carcinogen wirken.

Die Bedeutung der Grana für die Carcinogenese wird in der letzten Zeit von vielen Seiten hervorgehoben, doch finde ich es nicht richtig, die Grana nunmehr als Virus zu bezeichnen, da die Grana doch normale Bestandteile normaler Körperzellen sind, während das Wort Virus den irreführenden Eindruck erweckt, daß der Krebs eine Infektionskrankheit sei.

IV. Der Anstieg der Gärung.

Wenn die Atmung von Körperzellen irreversibel geschädigt worden ist, so sind damit durchaus noch keine Krebszellen entstanden. Denn zur Entstehung von Krebszellen gehört *nicht nur* eine irreversible Schädigung der Atmung, *sondern auch* ein Anstieg der Gärung, und zwar ein *solcher Anstieg der Gärung*, daß der Ausfall der Atmung energetisch kompensiert wird. Wie aber kommt dieser Gärungsanstieg zustande?

Es ist die wichtigste Tatsache auf diesem Gebiet, daß es keine physikalischen oder chemischen Mittel gibt, mit denen man die Gärung von Körperzellen direkt steigern könnte; sondern zur Steigerung der Gärung bedarf es immer langer Zeiten und vieler Zellteilungen. Der zeitliche Verlauf dieses Gärungsanstiegs bei der Carcinogenese ist in vielen interessanten Arbeiten gemessen worden, unter denen ich den Preis den Arbeiten von Dean Burk zuerkennen möchte.

Burk schnitt zunächst gesunden Ratten Teile ihrer Leber heraus und untersuchte den Stoffwechsel der Leberzellen im Verlauf der Regeneration, in der bekanntlich die Leber schneller wächst als ein schnell wachsender Tumor. Kein Gärungsanstieg wurde gefunden. Burk fütterte dann Ratten 200 Tage lang mit

Buttergelb, wobei Lebercarcinome entstanden, und fand, daß die Gärung im Lauf von 200 Tagen langsam auf den für Tumoren charakteristischen Wert anstieg.

Die geheimnisvolle Latenzzeit der Krebsentstehung ist also nichts anderes als die Zeit, in der nach einer Schädigung der Atmung die Gärung ansteigt. Diese Zeit ist bei den verschiedenen Tierarten verschieden; sie ist besonders lang beim Menschen und beträgt hier oft mehrere Jahrzehnte, wie man in den Fällen feststellen kann, in denen man den Zeitpunkt der Atmungsschädigung kennt, z. B. beim Arsenkrebs und beim Strahlenkrebs.

Die treibende Kraft des Gärungsanstiegs aber ist der Energiemangel, unter den die Zellen nach Zerstörung ihrer Atmung geraten und der die Zellen zwingt, die unwiederbringlich verlorene Atmungsenergie irgendwie zu ersetzen. Dies gelingt ihnen durch einen Selektionsprozeß, der von der Gärung der normalen Körperzellen Gebrauch macht. Dabei gehen die schwächer gärenden Körperzellen zugrunde, die stärker gärenden bleiben am Leben, und dieser Selektionsprozeß geht so lange weiter, bis der Atmungsausfall durch den Gärungsanstieg energetisch kompensiert ist. *Erst dann ist aus der normalen Körperzelle eine Krebszelle entstanden.*

Nunmehr verstehen wir, warum der Gärungsanstieg so lange Zeit beansprucht und warum er nur mit Hilfe vieler Zellteilungen möglich ist. Wir verstehen ferner, warum die Latenzzeit bei Ratten und Menschen verschieden ist. Denn die mittlere Gärung normaler Rattenzellen ist viel größer als die mittlere Gärung normaler Menschenzellen, so daß der Selektionsprozeß bei der Ratte auf einem höheren Gärungsniveau beginnt und deshalb schneller beendet ist als beim Menschen.

Es folgt hieraus, daß es keinen Krebs geben würde, wenn es keine Gärung normaler Körperzellen geben würde, und so möchte man natürlich gerne wissen, woher die Gärung der normalen Körperzellen stammt und was ihre Bedeutung im Körper ist. Weil, wie schon erwähnt, beim regenerierenden Wachstum der Leber die Gärung fast Null bleibt, muß man schließen, daß die Gärung der Körperzellen mit dem normalen Wachstum *nichts* zu tun hat. Andrerseits haben wir gefunden, daß die Gärung der Körperzellen in den allerfrühesten Stadien der embryonalen Entwicklung am größten ist und daß sie dann im Lauf der embryonalen Entwicklung langsam abfällt. Unter diesen Umständen liegt die Idee nahe — da die Ontogenie die Wiederholung der Phylogenie ist —, daß die Gärung der Körperzellen das Erbe undifferenzierter Vorfahren ist, die dereinst auf Kosten von Gärungsenergie gelebt haben.

V. Struktur der Energie.

Warum aber, und das ist unsere letzte Frage, werden die Körperzellen entdifferenziert, wenn man ihre Atmungsenergie durch Gärungsenergie ersetzt? Zunächst sollte man denken, daß es den Zellen gleichgültig sei, ob sie ihre Energie durch Atmung oder durch Gärung erhalten, da die Energie beider Reaktionen in Energie des Adenosintriphosphats übergeht und doch Adenosintriphosphat = Adenosintriphosphat ist. Sicherlich ist diese Gleichung chemisch und energetisch richtig, aber sie ist morphologisch unrichtig. Denn während die Atmung zum größten Teil in der Struktur der Grana abläuft, finden sich die Gärungsfermente zum größeren Teil in dem flüssigen Protoplasma. *Das durch Atmung* aufgebaute Adenosintriphosphat hat also mehr Struktur als *das durch Gärung* aufgebaute Adenosintriphosphat. Es ist so, als ob man auf einer photographischen Platte durch gleichviel Licht gleichviel Silber reduzierte, aber in dem einen Fall mit diffusem Licht, in dem andern Fall mit geordnetem Licht. Dann entsteht im ersten Fall auf der Platte eine diffuse Schwärzung, im zweiten Fall aber ein Bild — obwohl chemisch und energetisch in beiden Fällen dasselbe geschieht. Wie die *eine* Art Lichtenergie hier mehr Struktur hat als die *andere* Art, so hat die Adenosintriphosphatenergie *mehr* Struktur, wenn sie durch die Atmung als wenn sie durch die Gärung gebildet wird.

Jedenfalls gehört es zu den fundamentalen Tatsachen der heutigen Biochemie, daß man Adenosintriphosphat mit krystallisierten Gärungsfermenten, in homogenen Lösungen, aufbauen kann, während es bisher niemandem gelungen ist, Adenosintriphosphat, mit gelösten Atmungsfermenten, in homogenen Lösungen aufzubauen; sondern zur oxydativen Phosphorylierung gehört immer Struktur.

Im übrigen hat die Wissenschaft längst vor der Zeit der kristallisierten Gärungsfermente und der oxydativen Phosphorylierung gewußt, daß die Gärung — die energieliefernde Reaktion der niederen Lebewesen — morphologisch minderwertiger ist als die Atmung. Nicht einmal Hefe, die doch zu den niedersten Lebewesen gehört, kann ihre Struktur durch Gärung alleine auf die Dauer aufrechterhalten, sondern sie degeneriert dabei zu bizarren Formen; aber sie verjüngt sich immer wieder, wie PASTEUR sagt, in wunderbarer Weise, wenn sie nur für kurze Zeit mit Sauerstoff in Berührung kommt. „Ich würde mich nicht wundern", sagte PASTEUR im Jahre 1876 bei der Beschreibung dieser Versuche, „wenn im Geist eines aufmerksamen Hörers hier eine Ahnung emporsteigen würde über die Ursachen jener großen Geheimnisse des Lebens, die wir unter den Worten Jugend und Alter der Zellen verbergen." Die Erklärung ist heute, nach 79 Jahren: die *festere* Bindung der Atmung, die *losere* Bindung der Gärung an die Struktur.

Dies also ist die physikalisch-chemische Erklärung der Entdifferenzierung der Krebszellen. Wenn nicht einmal die Struktur der Hefe durch Gärung alleine aufrechterhalten werden kann, wie sollte man sich wundern, daß die hochdifferenzierten Körperzellen bei fortschreitendem Ersatz ihrer Atmung durch Gärung ihre Differenzierung einbüßen?

VI. Erhaltungsenergie.

Wenn die Differenzierung der Körperzellen verschwunden ist und damit die Krebszellen entstanden sind, tritt eine Erscheinung auf, auf die wir durch die besonderen Lebensbedingungen der Ascites-Krebszellen aufmerksam geworden sind. Bei einem fortgeschrittenen Ascites-Krebs der Maus enthält die Bauchhöhle so viele Krebszellen, daß die Krebszellen — wegen Mangel an Sauerstoff und an Zucker — ihre Fähigkeit zu atmen und zu gären nicht ausnutzen können. Trotzdem bleiben die Krebszellen in der Bauchhöhle am Leben, wie der Erfolg der Transplantation beweist.

In der letzten Zeit haben wir dieses Ergebnis durch direkte Experimente gesichert, indem wir außerhalb des Körpers, in vitro, dem Ascites wechselnde Energiemengen zur Verfügung stellten und ihn dann transplantierten. Es zeigte sich dabei, daß alle Krebszellen abgetötet wurden, wenn 24 Std, bei 38°, *gar* keine Energie zur Verfügung gestellt wurde; daß aber $^1/_5$ der Wachstumsenergie genügte, um die Transplantierbarkeit des Ascites zu erhalten. Man kann dieses Ergebnis auch so ausdrücken, daß Krebszellen zur Erhaltung ihres Lebens viel weniger Energie brauchen, als sie zum Wachstum brauchen. Sie gleichen darin andern niederen Zellen, wie den Hefezellen, die in dicht gepackten Paketen — fast ohne Atmung und Gärung — lange Zeit am Leben bleiben.

Hierher gehören auch die „schlafenden Krebszellen", die James Craigee im Mäuseascites entdeckt hat und von denen er gezeigt hat, daß man sie trocknen und nach dem Trocknen mit Erfolg transplantieren kann. Ebenso gehören hierher die ruhenden Krebszellen der menschlichen Prostata, die nach Hamperl im hohen Alter in fast 100% der untersuchten Fälle gefunden werden, ohne daß sie klinisch in Erscheinung treten.

Jedenfalls wird die Fähigkeit der Krebszellen, zeitweise — wenn sie nicht wachsen — mit wenig Energie auszukommen, von großer Bedeutung sein für das Verhalten der Krebszellen im Körper.

VII. Zusammenfassung.

Krebszellen entstehen aus normalen Körperzellen in *zwei Phasen*. Die erste Phase ist die irreversible Schädigung der Atmung. Wie es viele entfernte Ursachen der Pest gibt — Hitze, Insekten, Ratten —, aber nur *eine gemeinsame Ursache, den Pestbazillus*, so gibt es unzählig viele entfernte Krebsursachen — Teer, Strahlen, Arsen, Druck, Urethan, Sand — aber es gibt nur *eine gemeinsame Krebsursache*, in die alle andern Krebsursachen einmünden, die irreversible Schädigung der Atmung.

Auf die irreversible Schädigung der Atmung folgt, als zweite Phase der Krebsentstehung, ein langer Kampf der geschädigten Zellen um ihr Dasein, wobei ein Teil der Zellen aus Energiemangel zugrunde geht, während es einem andern Teil gelingt, die unwiederbringlich verlorene Atmungsenergie durch Gärungsenergie zu ersetzen. Wegen der morphologischen Minderwertigkeit der Gärungsenergie werden hierdurch die hochdifferenzierten Körperzellen umgewandelt in undifferenzierte, ungeordnet wachsende Zellen — die Krebszellen.

Zu den tausenden von quantitativen Experimenten, auf denen diese Ergebnisse beruhen, möge als weiteres Argument hinzugefügt werden, daß es heute keine Alternative gibt. Wenn die Erklärung eines Lebensvorgangs seine Zurückführung auf Physik und Chemie ist, so gibt es heute keine andere Erklärung für die Entstehung der Krebszellen, weder eine spezielle noch erst recht keine allgemeine. „Mutation" und „krebserregendes Agens" sind keine Alternativen, sondern inhaltsleere Worte. Aber mehr noch als leere Worte schaden der Krebsbekämpfung die immer wieder entdeckten Krebserreger und Krebsviren, weil sie, indem sie Unsicherheit erzeugen, die notwendigen Präventivmaßnahmen verhindern und dadurch einen großen Teil der Krebserkrankungen verschulden.

Erläuterungen.

Q_{O_2} = mm³ O_2, die 1 mg Gewebe (Trockensubstanz), bei Sättigung mit Sauerstoff, bei 38° pro Stunde verbraucht.

$Q_M^{O_2}$ = mm³ Milchsäure, die 1 mg Gewebe (Trockensubstanz), bei Sättigung mit Sauerstoff, bei 38° pro Stunde entwickelt.

$Q_M^{N_2}$ = mm³ Milchsäure, die 1 mg Gewebe (Trockensubstanz), bei Abschluß von Sauerstoff, bei 38° pro Stunde entwickelt.

Stoffwechsel der Ascites-Krebszellen.

Die große Gärung der Ascites-Krebszellen ist in Dahlem 1951 entdeckt worden [Warburg u. Hiepler: Z. Naturforsch. **7b**, 193 (1952)] und ist seitdem in vielen Arbeiten bestätigt worden [z. B. Schade, Arthur L.: Biochim. et Biophysica Acta **12**, 163 (1953)]. Zur Messung werden die Ascites-Zellen nicht in Ringerlösung übertragen, sondern sie bleiben in ihrem natürlichen Medium, dem Ascites-Serum, das bei Beginn der Messung durch Zusatz von Glukose und Bikarbonat physiologisch justiert worden ist. Wegen der großen Gärung ist es dabei notwendig, den aus der Bauchhöhle entnommenen Ascites sehr erheblich (mit Ascites-Serum) zu verdünnen; andernfalls würde schon wenige Minuten nach Zusatz des Zuckers das Bikarbonat verbraucht und damit die Gärung zum Stillstand gebracht worden sein.

Unsern Mäuse-Ascites-Stamm verdanken wir Dr. Georg Klein (Karolinisches Institut, Stockholm). Unter den natürlichen p_H- und Temperaturbedingungen, in Ascites-Serum, finden wir die folgenden Stoffwechselquotienten:

$$Q_{O_2}\ -5 \text{ bis } -10 \qquad Q_M^{O_2}\ +25 \text{ bis } +35 \qquad Q_M^{N_2}\ +50 \text{ bis } +70.$$

Noch wesentlich höhere Gärungsquotienten sind seitdem in Amerika gefunden worden, nämlich $Q_M^{N_2}$ bis 125 (Mark Woods, J. Hunter u. Dean Burk, National Cancer Inst. Bethesda, Md. 1955).

Allen Berechnungen der Energieproduktion der Krebszellen müssen von nun an die Quotienten der Ascites-Krebszellen zugrunde gelegt werden, die anaerob 2- bis 3mal so groß sind wie die früher für die reinsten Tumoren gefundenen Werte. Die Quotienten der normalen Körperzellen jedoch bleiben so, wie sie in den Jahren 1924 bis 1929 in Dahlem gefunden worden sind. [Biochem. Z. **152**, 309 (1924); **165**, 122 (1925); **189**, 114, 175, 242 (1927); **193**, 315 (1928); **197**, 175 (1928); **204**, 475, 479, 482 (1929). Es ist klar, daß dadurch der Unterschied im Stoffwechsel zwischen normalen Zellen und Krebszellen viel größer geworden ist, als er früher, auf Grund der Messungen an soliden Tumoren, zu sein schien.

Die nutzbare Energie von Atmung und Gärung.

Seit der Entdeckung der Oxydationsreaktion der Gärung im Jahr 1939 [Warburg u. Mitarb.: Biochem. Z. **303**, 40, 132 (1939)] kennt man die chemischen Reaktionen, durch die bei der Gärung Adenosin-Diphosphat zu Adenosintriphosphat phosphoryliert wird; und seitdem weiß man, daß 1 Mol Gärungsmilchsäure 1 Mol Adenosintriphosphat (A.T.P.) erzeugt.

Die chemischen Reaktionen, durch die das A.T.P. bei der Atmung aufgebaut wird, sind noch unbekannt, doch kann man nach den vorliegenden Messungen, z. B. von Krebs [Biochemic. J. **54**, 107 (1953)] annehmen, daß 7 Mole A.T.P. gebildet werden können, wenn 1 Mol Sauerstoff veratmet wird.

Die A.T.P.-Quotienten.

Multiplizieren wir Q_{O_2} mit 7 und $Q_M^{N_2}$ mit 1, so erhalten wir die mm³ A.T.P., die 1 mg Gewebe (Trockensubstanz) pro Stunde aufbauen kann, wobei 22400 mm³ = 1 Millimol A.T.P. Wir nennen diese Quotienten, je nachdem das A.T.P. durch Atmung oder durch Gärung gebildet wird,

$$Q_{A.T.P.}^{O_2} \quad \text{und} \quad Q_{A.T.P.}^{N_2}.$$

Energieproduktion von Krebszellen und von normalen Körperzellen.

In der folgenden Tabelle sind die Q-Werte einiger normaler Körperzellen den Q-Werten unserer Ascites-Krebszellen gegenübergestellt:

	Q_{O_2}	$Q_M^{N_2}$	$Q_{A.T.P.}^{O_2}$	$Q_{A.T.P.}^{N_2}$	$Q_{A.T.P.}^{O_2} + Q_{A.T.P.}^{N_2}$
Leber	−15	+ 1	**105**	**1**	106
Niere	−15	+ 1	**105**	**1**	106
Embryo (sehr jung)	−15	+25	**105**	**25**	130
Krebszellen . . .	− 7	+60	**49**	**60**	109

Den Krebszellen steht also in summa etwa ebensoviel Energie zur Verfügung wie den normalen Körperzellen; aber das Verhältnis der Gärungs- zur Atmungsenergie ist in den Krebszellen viel größer als in den normalen Zellen.

Entkoppelung der Atmung.

Bringt man einen jungen Rattenembryo aus der Fruchtblase in Ringerlösung [Biochem. Z. **165**, 122 (1925)], so wird der vorher durchsichtige Embryo opak und sieht bald wie geronnen aus. Gleichzeitig wird die Koppelung zwischen Atmung und Phosphorylierung aufgehoben, d.h., es wird weiter Sauerstoff verbraucht und Kohlensäure entwickelt, aber die Energie dieses Verbrennungsprozesses geht für das Leben verloren. Waren die Stoffwechselquotienten vorher, in Fruchtwasser:

$$Q_{O_2} = -15 \quad Q_M^{O_2} = 0 \quad Q_M^{N_2} = +25 \quad Q_{A.T.P.}^{O_2} = 105 \quad Q_{A.T.P.}^{N_2} = 25$$

so sind sie nachher, in Ringerlösung:

$$Q_{O_2} = -15 \quad Q_M^{O_2} = +25 \quad Q_M^{N_2} = +25 \quad Q_{A.T.P.}^{O_2} = 0 \quad Q_{A.T.P.}^{N_2} = +25.$$

Durch die Entkoppelung von Atmung und Phosphorylierung ist also die Energieproduktion des Embryos von 130 auf 25 gesunken, und da die Entkoppelung irreversibel ist, stirbt der Embryo in der Ringerlösung ab.

Dieses Beispiel soll zeigen, daß die erste Phase der Carcinogenese die irreversible Schädigung der Atmung, nicht mit einer Verminderung der Atmung verbunden zu sein braucht; sondern sie könnte auch eine Entkoppelung der Atmung sein, bei unvermindertem Sauerstoffverbrauch. Ascites-Krebszellen, die ihre Entstehung primär einer Entkoppelung der Atmung verdankten, könnten z.B. die folgenden Stoffwechselquotienten haben:

$$Q_{O_2} = -50 \quad Q_M^{O_2} = +100 \quad Q_M^{N_2} = +100 \quad Q_{A.T.P.}^{O_2} = 0 \quad Q_{A.T.P.}^{N_2} = 100$$

das heißt, trotz großer Atmung wäre die Energieproduktion vollständig nach der Seite der Gärung verschoben. Nach solchen Krebszellen wird man nunmehr unter den Ascites-Krebszellen suchen müssen. Solide Tumoren — und besonders solide Spontan-Tumoren — darf man natürlich heute zu solchen Untersuchungen nicht mehr heranziehen, da man weiß, daß die soliden Tumoren histologisch zu unrein sind.

Aerobe Gärung.

Aerobe Gärung ist eine Eigenschaft aller wachsenden Krebszellen; aber aerobe Gärung, *ohne* Wachstum, ist auch eine Eigenschaft geschädigter Körperzellen, z.B. von Embryonen, die aus Fruchtwasser in Ringerlösung übertragen worden sind. Da es zwar immer leicht ist, die aerobe Gärung nachzuweisen, aber im allgemeinen schwierig, das Wachstum oder Nicht-Wachstum von Körperzellen nachzuweisen, so ist die aerobe Gärung nicht als Test auf Krebszellen zu verwenden, wie wir bereits 1928 hervorgehoben haben [WARBURG: Biochem. Z. **204**, 482 (1928)].

Trotzdem wird mit der aeroben Gärung noch immer Mißbrauch getrieben. So hat kürzlich O'CONNOR unsere alten Versuche über die aerobe Gärung des in Ringerlösung übertragenen Embryos wiederholt, aber nunmehr den Schluß gezogen, daß sich das Wachstum der normalen Körperzellen auf Kosten der aeroben Gärung vollzieht, während doch feststeht, daß er, der Embryo, wenn er wächst, in Fruchtwasser, *nicht* aerob gärt [O'CONNOR: Brit. J. Exp. Path. **31**, 390 (1950)].

Atmungsgifte.

Schon in den ersten quantitativen Arbeiten über Zellatmung ist die spezifische atmungshemmende Wirkung der arsenigen Säure und die Irreversibilität ihrer Hemmungen entdeckt worden [WARBURG u. ONAKA: Hoppe-Seylers Z. **70**, 413 (1911); **71**, 193 (1911). WARBURG u. DRESEL: Biochem. Z. **178**, 70 (1926)]. Über die Carcinogenese durch Arsen existiert eine umfangreiche Literatur, insbesondere über den Arsenkrebs nach Behandlung der Psoriasis und über den Krebs der Winzer, die ihre Weinberge mit Arsen spritzen. — Die spezifische atmungshemmende Wirkung des Schwefelwasserstoffs ist von WARBURG und NEGELEIN beschrieben worden [Biochem. Z. **165**, 203 (1925)], die Carcinogenese durch Derivate des Schwefelwasserstoffs z.B. von D. N. GUPTA [Nature [London] **175**, 257 (1955)].

Auch die irreversible Hemmung der Zellatmung durch Urethan ist bereits früh entdeckt worden [WARBURG u. USUI: Pflügers Arch. **147**, 100 (1912)] sowie die Tatsache, daß die Urethanhemmung um so irreversibler ist, je höher die Temperatur ist. An Seeigeleiern wurde die Wirkung der Urethane nicht nur auf den Stoffwechsel, sondern auch auf die Zellteilung untersucht [WARBURG: Hoppe-Seylers Z. **66**, 305 (1910); **70**, 413 (1911)], in Arbeiten, aus denen sich später die Urethanbehandlung der Leukämie entwickelt hat. Der physikalisch-chemische Mechanismus, durch den Urethane und andere indifferente Narkotika die Zellatmung hemmen, wurde 1921 aufgeklärt [WARBURG: Biochem. Z. **119**, 134 (1921)]. — Erst viel später ist die carcinogene Wirkung des Urethans erkannt worden. Tatsächlich kann man mit kleinen Dosen von Urethan bei Mäusen oft in 100% der Behandlung multiple Lungenadenome erzeugen [z.B. LARSEN, C. D.: J. Nat. Canc. Inst. **8**, 63 (1947)].

Sauerstoffmangel.

Kurzdauernder Sauerstoffmangel zerstört irreversibel die Atmung von Embryonen [WARBURG: Biochem. Z. **152**, 309 (1924)], ohne dabei die anaerobe Gärung des Embryos zu hemmen. Wurden solche Embryonen transplantiert, so entstanden Teratome [WARBURG: Biochem. Z. **228**, 257 (1930)]. TIEDEMANN teilte kürzlich mit, daß bei der Entwicklung des Alpenmolchs Mißbildungen auftraten, wenn auf frühen embryonalen Entwicklungsstadien die Atmung durch Blausäure gehemmt wurde [Z. Naturforsch. **9b**, 371 (1954)].

GOLDBLATT und CAMERON fanden [J. of Exp. Med. **97**, 525 (1935)], daß bei jahrelanger in vitro-Kultur von Fibroblasten Tumorzellen auftraten, wenn die Kulturen intermittierendem Sauerstoffmangel ausgesetzt wurden, während in den Kontrollkulturen keine Tumorzellen auftraten. LETTRÉ wendete bei der Stuttgarter Tagung gegen GOLDBLATT und CAMERON ein, daß ein anderer amerikanischer Gewebezüchter — EARLE — gelegentlich, aus ihm unbekannten Gründen und in nichtreproduzierbarer Weise, aus Fibroblasten Tumorzellen erhielt, ein Einwand, der mir nicht schwerwiegend erscheint. Jedenfalls liegt hier ein Gebiet vor, auf dem sich die Methode der Gewebekultur für die Krebsforschung nützlich erweisen könnte. Dagegen muß immer wieder vor Stoffwechselmessungen an Gewebekulturen gewarnt werden, weil Gewebekulturen-Gemische ein Gemisch von wachsenden und absterbenden Zellen sind. Ein Beispiel der daraus entstehenden Konfusion sind die Erörterungen von ALBERT FISCHER, Biology of Tissue Culture, Kopenhagen 1946, insbesondere das Kapitel „Energy Exchange of Tissue Cells Cultivated in Vitro".

Die Atmung der Grana.

Aus Leberzellen und aus Seeigeleiern läßt sich der größte Teil der Atmung mit den Grana abzentrifugieren, die das gesamte sauerstoffübertragende Eisen enthalten und deren Atmung durch die Struktur-Wirkungsstärken der Narkotika gehemmt wird [WARBURG: Pflügers Arch. **154**, 599 (1913); **158**, 19, 189 (1914)]. Es wurde daraus — bereits 1914 — geschlossen, daß die Zellgrana autonome Organismen sind. Spätere Arbeiten, vor allem des englischen Botanikers C. D. DARLINGTON, haben dieser Schlußfolgerung Recht gegeben. Die Anwendungen auf die Carcinogenese hat DARLINGTON in „The Plasmagene Theory of the Origin of Cancer" zusammengefaßt [Brit. J. Canc. **2**, 118 (1948)]. Eine Zusammenstellung der amerikanischen Arbeiten über den Stoffwechsel der Grana, in denen unsere Ergebnisse von 1914 bestätigt wurden, findet man in Cancer Res. **13**, 617 (1953).

In einem besonderen Fall, in den roten (kernhaltigen) Vogelblutzellen, die keine oder nur wenig sichtbare Grana enthalten, kann die gesamte Atmung mit den Zellkernen abzentrifugiert werden [WARBURG: Hoppe-Seylers Z. **70**, 413 (1911)].

GRAFFIS wichtige Arbeit über die Anhäufung der carcinogenen Kohlenwasserstoffe in den Grana ist in der Z. Krebsforsch. **49**, 477 (1939) erschienen. Die Angaben von RAJEWSKY und PAULY über die Vernichtung der Grana-Atmung durch Röntgenstrahlen sind einem Vortrag entnommen, den RAJEWSKY im Februar 1955 in Dahlem gehalten hat.

Gärungsanstieg bei der Carcinogenese: BURK, DEAN: Symposium on Respiratory Enzymes, S. 235. University of Wisconsin Press 1942.

Schlafende Krebszellen: CRAIGIE, JAMES: J. Path. a. Bacteriology **63**, 177 (1951); **64**, 251 (1952). — WARBURG u. HIEPLER: Z. Naturforsch. **7b**, 193 (1952), sowie unveröffentlichte Versuche von WARBURG, GAWEHN u. GEISSLER 1955. — HAMPERL, H.: Verh. dtsch. Ges. Path. **35**, 28 (1951).

Sauerstoffbedürfnis der Hefe: PASTEUR, L.: Études sur la Bière, S. 240. Paris 1876.

Das ROUS-*Agens.*

Impft man ROUS-Agens auf das Chorion von Hühnerembryonen, so entstehen im Lauf einiger Tage — so schnell wie sonst bei der Transplantation von Krebszellen — Tumoren, die nicht Choriontumoren, sondern ROUS-Sarkome sind. Das ROUS-Agens, dem zur Zeit ein Partikelgewicht von 150 Millionen zugeschrieben wird, ist also imstande, die morphologischen Eigenschaften des ROUS-Sarkoms zu übertragen, und wie man das ROUS-Agens auch nennen

mag — ob „Hereditary Unit" oder Zellfragment oder Mikrozelle oder Spore —, jedenfalls ist die Übertragung des ROUS-Sarkoms durch das ROUS-Agens nichts anderes als eine *Transplantation* und streng zu unterscheiden von der Erzeugung eines Hühnersarkoms durch Methylcholanthren, die eine *Neu-Erzeugung* eines Tumors aus normalen Körperzellen ist und als solche lange Zeit in Anspruch nimmt.

Der Stoffwechsel der Hühnersarkome, ob durch ROUS-Agens oder durch Methylcholanthren hervorgerufen, ist der gleiche und unterscheidet sich in nichts von dem Stoffwechsel der Tumoren anderer Tiere [WARBURG: Biochem. Z. **160**, 307 (1925)]. Im ersten Fall aber ist das Gärungsvermögen mit dem ROUS-Agens transplantiert worden, während die Gärung im zweiten Fall durch Selektion unter der Einwirkung des Methylcholanthrens aus normalen Körperzellen herangezüchtet worden ist. Alles ist also genau so, wie bei der Transplantation oder bei der Neu-Erzeugung der Tumoren anderer Tiere.

Max-Planck-Institut für Zellphysiologie, Berlin-Dahlem.

Eingegangen am 2. Juni 1955.

Berichte.

Die galvanomagnetischen Effekte in Halbleitern.

Von OTFRIED MADELUNG, Erlangen.

Einleitung.

Bringt man einen stromdurchflossenen Leiter in ein Magnetfeld, so treten eine Reihe von Effekten auf, die man unter dem Namen *galvanomagnetische Effekte* zusammenfaßt. Die zwei wichtigsten dieser Effekte sind das Auftreten einer Spannung senkrecht zum angelegten elektrischen Feld und senkrecht zum Magnetfeld (HALL-*Effekt*) und die Änderung des Widerstandes des Leiters (*Widerstandsänderung im Magnetfeld*).

Vor allem in *Halbleitern* wird der HALL-Effekt und die Widerstandsänderung schon seit langem zur Bestimmung der Dichten der Ladungsträger und deren Beweglichkeiten benutzt. In der letzten Zeit sind diese Effekte aber noch stärker in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, nachdem es gelang, Halbleiter mit sehr großer Reinheit herzustellen, und nachdem unter den Verbindungen der III. Gruppe mit der V. Gruppe des periodischen Systems, deren Halbleitereigenschaften von

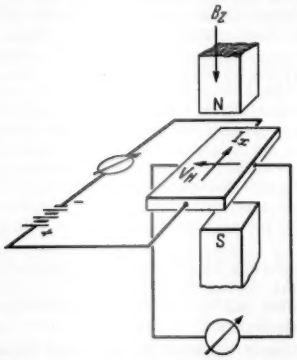


Fig. 1. Anordnung zur Messung des HALL-Effektes und der Widerstandsänderung.

H. WELKER gefunden wurden [1], Halbleiter mit extrem großer Elektronenbeweglichkeit entdeckt wurden. Die galvanomagnetischen Effekte hängen, wie wir weiter unten sehen werden, sehr stark von der Konzentration der Ladungsträger sowie von deren Beweglichkeit ab und erreichen besonders große Werte, wenn die Konzentrationen klein und die Beweglichkeiten groß werden. Daraus folgt, daß Metalle nur verhältnismäßig schwache galvanomagnetische Effekte zeigen, während Halbleiter, die sich ja gerade von den Metallen durch ihre kleine Trägerzahl und große Trägerbeweglichkeit unterscheiden, zur Untersuchung der galvanomagnetischen Effekte besonders geeignet sind.

Dies ist aber nicht der einzige Grund, weswegen die galvanomagnetischen Effekte in Halbleitern besondere Bedeutung haben. Es treten hier nämlich Besonderheiten auf, die die Effekte komplizierter, aber zugleich physikalisch interessanter machen. Der Grund hierfür liegt in dem besonderen Leitungsmechanismus der Halbleiter, über den vor einiger Zeit in dieser Zeitschrift von STÖCKMANN [2] berichtet wurde. Im Gegensatz zu Metallen kann in Halbleitern der Strom nämlich von zwei Arten von Ladungsträgern getragen werden, von den Elektronen und von den Defektelektronen. Wir wollen hier jedoch nicht ausführlich auf den Mechanismus der Elektrizitätsleitung in Halbleitern eingehen, sondern verweisen wegen der Einzelheiten auf den zitierten Bericht von STÖCKMANN und halten nur folgende wichtigen Punkte fest:

1. Elektronen und Defektelektronen können gleichzeitig in einem Halbleiter vorhanden sein.

2. Die Dichte der Elektronen und der Defektelektronen wird durch ein Massenwirkungsgesetz geregelt [STÖCKMANN, Gl. (4)]; dabei können Elektronen und Defektelektronen, die im Überschuß über die durch das Massenwirkungsgesetz bestimmten Dichten vorhanden sind, paarweise verschwinden (rekombinieren) oder, falls die Elektronen- und Defektelektronendichte unter dem Gleichgewichtswert liegt, paarweise entstehen.

3. Die Zeit, die verstreicht, bis eine Dichteüberhöhung von Elektronen und Defektelektronen durch Rekombination auf den e-ten Teil ihres Anfangswertes abgeklungen ist, bezeichnet man als mittlere *Lebensdauer* τ der Elektronen bzw. Defektelektronen. Sie ist sehr stark vom Reinheitsgrad des Halbleiters abhängig. Gerade die Herstellung von Halbleitern mit nichtverschwindender Lebensdauer überschüssiger Elektron-Defektelektron-Paare war entscheidend für die neuere Entwicklung der Halbleiterphysik und führte unter anderem zur Entdeckung des Transistoreffektes.

HALL-*Effekt und transversale Widerstandsänderung in Störstellenhalbleitern und Metallen.*

Fig. 1 zeigt die übliche Anordnung zur Messung des HALL-Effektes und der Widerstandsänderung im Magnetfeld. Eine Probe eines Leiters (Metall oder Halbleiter) wird in der x-Richtung von einem Strom I_x durchflossen. In der z-Richtung liegt ein Magnetfeld B_z. In der y-Richtung tritt dann eine Spannung V_H (HALL-*Spannung*) auf, die in einem zweiten Stromkreis gemessen werden kann. Die gleichzeitig auftretende Widerstandsänderung der Probe bezeichnet man hier speziell als *transversale* Widerstandsänderung (oder genauer als Widerstandsänderung im transversalen Magnetfeld), da das primäre elektrische Feld und das Magnetfeld senkrecht aufeinander stehen.

Wir fragen nun, wodurch diese Effekte zustande kommen. Dabei beschränken wir uns zunächst auf elektronenleitende Metalle und Überschußhalbleiter, lassen also den Stromtransport durch Defektelektronen außer acht. Ferner fordern wir konstante Temperatur im Inneren des Leiters (isotherme Effekte).

Ohne Magnetfeld fließen die Elektronen unter dem Einfluß des angelegten elektrischen Feldes in die $(-x)$-Richtung. Es fließt also ein elektrischer Strom, der proportional zur Ladung, Beweglichkeit und Zahl der Elektronen und zum angelegten Feld ist. Wird nun ein Magnetfeld senkrecht zur Stromrichtung angelegt, so werden die Elektronen durch die LORENTZ-Kraft des elektrischen und magnetischen Feldes senkrecht zu ihrer Bewegungsrichtung und senkrecht zum Magnetfeld abgelenkt (Fig. 2). Sie versuchen also (wenn das elektrische Feld in der x-Richtung und das Magnetfeld in der z-Richtung liegt) in die $(-y)$-Richtung auszuweichen. Da der Leiter aber in dieser Richtung durch freie Oberflächen

begrenzt ist, ist kein Stromfluß in der y-Richtung möglich. Es werden wohl im ersten Augenblick einige Elektronen auf die eine Oberfläche hingetrieben und einige von der entgegengesetzten Oberfläche weggetrieben. Dadurch entsteht aber sofort auf der einen Oberfläche eine negative, auf der anderen eine positive Oberflächenladung und somit im Halbleiterinneren ein elektrisches Feld, das die Wirkung der LORENTZ-Kraft auf die Elektronen kompensiert und dafür sorgt, daß die Elektronen trotz der auf sie wirkenden LORENTZ-Kraft weiterhin in der x-Richtung fließen. Dieses elektrische Feld E_H tritt dann als HALL-*Spannung* V_H meßbar in Erscheinung.

Die Größe der auftretenden HALL-Feldstärke E_H ist nun aber leicht anzugeben. Die auf die Elektronen wirkende LORENTZ-Kraft ist $+ev_xB_z$, wo $v_x = \mu E_x$ (μ = Elektronenbeweglichkeit) die Geschwindigkeit der Elektronen bedeutet. Die diese Kraft kompensierende Feldstärke ist also $+v_xB_z\left(=-\frac{\text{LORENTZ-Kraft } (ev_xB_z)}{\text{Elektronenladung } (-e)}\right)$ oder, wenn wir noch die Stromdichte in der x-Richtung $i_x = -env_x$ (n = Elektronendichte) einführen: $E_H = (-1/en)\, i_xB_z$. Statt der HALL-Feldstärke E_H wird nun allgemein als charakteristische Größe der HALL-*Koeffizient* R angegeben, definiert als HALL-Feldstärke/Stromdichte · Magnetfeld: $R = E_H/i_xB_z$. Hiernach ergibt sich aus dieser abschätzenden Betrachtung:

$$\text{HALL-Koeffizient } R = \frac{E_H}{i_xB_z} \approx -\frac{1}{en}\left[\frac{\text{cm}^3}{\text{Asec}}\right]. \qquad (1)$$

Aus der Messung des HALL-Koeffizienten läßt sich also direkt die Dichte der Leitungselektronen eines Festkörpers angeben. Gl. (1) gilt streng nur für Metalle, für Halbleiter ist die rechte Seite noch durch einen Faktor $3\pi/8$ zu ergänzen. Den Grund hierfür werden wir sogleich kennen lernen.

Nach diesen Überlegungen ist zunächst nicht einzusehen, wieso sich dabei der Widerstand des Körpers im Magnetfeld ändert. Die Elektronen werden ja nicht abgelenkt, da die LORENTZ-Feldstärke durch die HALL-Feldstärke kompensiert wird. Sie fließen also ungehindert weiter in ihrer alten Richtung, und an dem Widerstand dürfte sich nichts ändern.

Für Metalle trifft dies auch zu, und die geringe Widerstandsänderung, die dort beobachtet wird, hat auch eine andere Ursache. Wir haben bisher angenommen, daß die Elektronen völlig frei den äußeren Kräften unterworfen sind. Dies ist natürlich in festen Körpern nicht der Fall, da die Elektronen dem Einfluß der Gitterkräfte unterliegen. Man kann dies in erster Näherung berücksichtigen, indem man den Elektronen eine von der wahren Elektronenmasse abweichende „scheinbare Masse" zuordnet. In dieser Näherung ist unser Vorgehen, die Elektronen als „quasifrei" zu behandeln, gerechtfertigt. Zur genaueren Erfassung der Wirkung der Gitterkräfte müssen jedoch noch richtungsabhängige Zusatzglieder berücksichtigt werden. Diese Richtungsabhängigkeit (Anisotropie) hat auf die Leitfähigkeit meist keinen Einfluß, ruft aber gerade die bei Metallen beobachtete Widerstandsänderung hervor. Obwohl diese auch bei Halbleitern auftritt, wollen wir hier nicht näher darauf eingehen, da dort ein anderer Effekt die Widerstandsänderung durch Anisotropie weit übersteigt.

Während nämlich in Metallen die Leitungselektronen praktisch alle die gleiche Geschwindigkeit besitzen, sind in Halbleitern die wenigen dort vorhandenen Elektronen über ein größeres Geschwindigkeitsintervall verteilt. Die Elektronen werden also im Halbleiter je nach ihrer Geschwindigkeit verschieden stark durch die LORENTZ-Kraft abgelenkt. Die HALL-Feldstärke kann aber nur die *mittlere* Ablenkung aller Elektronen kompensieren, so daß die Elektronen mit einer die mittlere Geschwindigkeit übersteigenden Geschwindigkeit trotzdem durch die LORENTZ-Kraft abgelenkt werden, während zu langsame Elektronen durch die HALL-Feldstärke (die größer ist als die auf die langsamen Elektronen wirkende LORENTZ-Feldstärke) in entgegengesetzter Richtung abgelenkt werden. Dies hat aber zur Folge, daß die Elektronen, die je nach ihrer momentanen Geschwindigkeit in verschiedene Richtungen abgelenkt werden, eine längere Bahn zu durchlaufen haben, *daß sich der Widerstand des Halbleiters also erhöht.*

Dieser Effekt hat ferner zur Folge, daß die kompensierende HALL-Feldstärke und damit der HALL-Koeffizient nicht den durch (1) gegebenen Wert annimmt, sondern mit dem Faktor $3\pi/8$ zu multiplizieren ist:

$$\text{HALL-Koeffizient in Überschußleitern } R = -\frac{3\pi}{8}\frac{1}{en}. \qquad (2)$$

Diese Ergebnisse lassen sich leicht auf *Defekthalbleiter* übertragen, also auf Halbleiter, in denen der Strom nicht von Elektronen, sondern von Defektelektronen getragen wird. Da die Defektelektronen (fiktive) Teilchen mit positiver Ladung sind, fließen sie in einem elektrischen Feld *in Feldrichtung*. Da ferner die LORENTZ-Kraft $-ev_xB_z$ auf sie wirkt, werden sie trotz ihres entgegengesetzten Ladungsvorzeichens in die *gleiche Richtung* [$(-y)$-Richtung] abgelenkt wie die Elektronen. Die sich einstellende HALL-Feldstärke hat dann aber, da sie eine LORENTZ-Kraft umgekehrten Vorzeichens kompensieren muß, ebenfalls umgekehrtes Vorzeichen. Die Widerstandsänderung ist dagegen die gleiche. *Überschußhalbleiter und Defekthalbleiter unterscheiden sich also nur durch das Vorzeichen der* HALL-*Feldstärke und somit des* HALL-*Koeffizienten.*

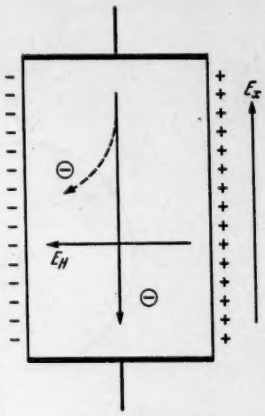


Fig. 2. Zur Entstehung des HALL-Effektes.

Einfluß der geometrischen Form des Halbleiters auf den HALL-*Effekt und die Widerstandsänderung.*

Wir haben bisher vorausgesetzt, daß durch den Einfluß des Magnetfeldes keine Komponente des elektrischen Stromes in der y-Richtung auftreten darf, da der Halbleiter in dieser Richtung durch freie Oberflächen begrenzt ist. Die Folge dieser Voraussetzung war das Auftreten einer HALL-Feldstärke E_H, d.h., das elektrische Feld im Halbleiterinneren, das ohne Magnetfeld in der x-Richtung lag, erhielt eine y-Komponente. Die Äquipotentiallinien des elektrischen Feldes wurden um einen Winkel,

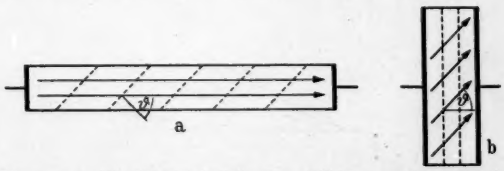


Fig. 3a u. b. Die Abhängigkeit des HALL-Effektes von der geometrischen Form des Halbleiters. a Stabförmiges Präparat; Dicke ≪ Länge; Drehung des *elektrischen Feldes* um den HALL-Winkel ϑ. $\operatorname{tg}\vartheta = -(3\pi/8)\cdot\mu B_z$. b Plattenförmiges Präparat; Dicke ≫ Länge. Drehung der *Stromrichtung* um ϑ.

den HALL-*Winkel*, gedreht (Fig. 3a). Dieser Winkel, den wir bisher nicht explizit erwähnt haben, hat die Größe (wir beschränken uns hier wieder auf Überschußleiter):

$$\operatorname{tg}\vartheta = E_H/E_x = Ri_xB_z/E_x = -(3\pi/8)\,\mu B_z \quad [\text{vgl. Gl. (2)}]. \qquad (3)$$

Anders liegen die Verhältnisse, wenn wir die Voraussetzung $i_y = 0$ fallen lassen. Wir denken uns etwa, daß die Ausdehnung des Halbleiters in der y-Richtung beliebig groß (jedenfalls groß gegen seine Ausdehnung in der x-Richtung) sei. Dann werden die Elektronen durch die LORENTZ-Kraft ungehindert abgelenkt und laufen schräg zum angelegten Feld durch den Halbleiter. Es tritt also keine HALL-Spannung und keine Drehung des *Feldes* um den HALL-Winkel auf, sondern die *Stromrichtung* wird um einen Winkel gegen die Primärrichtung gedreht (Fig. 3b). Man sieht leicht ein, daß dieser Winkel identisch ist mit dem HALL-Winkel. Wir fassen zusammen: In *langgestreckten Stäben* können die Elektronen der LORENTZ-Kraft des Magnetfeldes nicht folgen. Zur Kompensation

wird die elektrische *Feldstärke* um den HALL-Winkel gedreht. In breiten (plattenförmigen) Präparaten können die Elektronen dagegen der LORENTZ-Kraft nachgeben. Die *Stromrichtung* wird um den HALL-Winkel gedreht. In dem letzteren Fall ist natürlich die Widerstandsänderung wesentlich größer.

Die Theorie ergibt für die Widerstandsänderung in Stäben bzw. plattenförmigen Präparaten:

$$\left.\frac{\Delta\varrho}{\varrho_0}\right|_{\text{Pl.}} = \left.\frac{\Delta\varrho}{\varrho_0}\right|_{\text{Stab}} (1 + \operatorname{tg}^2\vartheta) + \operatorname{tg}^2\vartheta. \qquad (4)$$

Für kleine Magnetfelder wird speziell:

$$\left.\frac{\Delta\varrho}{\varrho_0}\right|_{\text{Stab}} \approx \alpha \operatorname{tg}^2\vartheta, \text{ also } \left.\frac{\Delta\varrho}{\varrho_0}\right|_{\text{Pl.}} \approx (1+\alpha)\operatorname{tg}^2\vartheta + \alpha \operatorname{tg}^4\vartheta. \qquad (5)$$

Der Faktor α ist bei den meisten Halbleitern klein gegen 1. Wir wollen hier auf seine genaue Diskussion

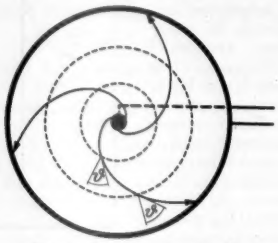


Fig. 4. Die CORBINO-Scheibe.

nicht weiter eingehen. Man erkennt jedenfalls, daß bei großer Beweglichkeit der Elektronen der HALL-Winkel erhebliche Werte annehmen kann und damit die Widerstandsänderung sehr groß wird.

Der Grenzfall des unendlich breiten Präparates läßt sich auf einem Umweg realisieren. Benutzt man nämlich eine kreisförmige Scheibe, deren Zentrum eine Elektrode

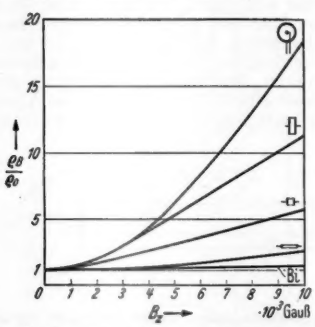


Fig. 5. Widerstandsänderung in vier verschieden geformten InSb-Präparaten und einem Bi-Stab. Die Kurven zeigen (von unten nach oben): Bi-Stab, InSb-Stab, zwei Übergangsformen zur breiten Platte, CORBINO-Scheibe. Abszisse: Magnetische Induktion B_z. Ordinate: Relativer Widerstand ϱ_B/ϱ_0.

und deren Peripherie die andere Elektrode bildet (Fig. 4), so kann sich ebenfalls keine HALL-Spannung ausbilden. Die Äquipotentiallinien des Feldes bleiben Kreise, und die Elektronen laufen auf spiralförmigen Bahnen nach außen (CORBINO-Scheibe [3]).

Wie bereits betont, treten diese Effekte besonders stark bei Halbleitern mit großer Elektronenbeweglichkeit auf. Besonders geeignet ist deshalb das Indiumantimonid [1], [4]. Es besitzt eine Elektronenbeweglichkeit von 65000 cm²/Vsec und liegt damit um eine Größenordnung über den bisher bekannten Beweglichkeiten anderer Halbleiter. Fig. 5 zeigt den relativen Widerstand (Widerstand im Magnetfeld/Widerstand ohne Magnetfeld) in Abhängigkeit von der magnetischen Induktion für einige sich durch ihre geometrische Form unterscheidende InSb-Präparate. Zum Vergleich ist die Widerstandsänderung eines Wismutstabes eingetragen. Wismut besitzt mit etwa 5000 cm²/Vsec nach den beiden halbleitenden Verbindungen der III. und V. Gruppe des periodischen Systems InSb und InAs [5] die höchste bekannte Elektronenbeweglichkeit.

HALL-*Effekt und Widerstandsänderung im transversalen Magnetfeld in Eigenhalbleitern, der magnetische Sperrschichteffekt.*

Sind neben den Elektronen auch Defektelektronen am Stromtransport beteiligt, so treten eine Reihe komplizierterer Effekte auf. Wir beschränken uns im weiteren auf *Eigenhalbleiter*, nehmen also an, daß im Halbleiter gleich viel Elektronen und Defektelektronen vorhanden sind. Wir nehmen weiterhin zunächst einmal an, daß die Lebensdauer von überschüssigen Elektron-Defektelektron-Paaren verschwindend klein ist. Dann treten keine Abweichungen von der Gleichgewichtsdichte der Elektronen und Defektelektronen auf.

Bringt man nun einen stabförmigen, stromdurchflossenen Eigenhalbleiter in ein Magnetfeld, so werden sowohl die Elektronen wie auch die Defektelektronen (da sie ohne Magnetfeld einander entgegenlaufen) in die gleiche Richtung abgelenkt. Eine sich einstellende HALL-Feldstärke kann dann aber nicht die Ablenkung der Elektronen und der Defektelektronen gleichzeitig kompensieren, da für beide Ladungsträgerarten ein verschiedenes Vorzeichen der HALL-Feldstärke erforderlich ist. Das ist aber auch nicht notwendig. Besitzen die Elektronen und Defektelektronen gleiche Beweglichkeit, so fließen sie mit gleicher Geschwindigkeit in die $(-y)$-Richtung. Mit diesem Teilchenstrom ist aber kein Ladungstransport verknüpft, die Forderung $i_y = 0$ bleibt also erhalten. Treffen die Elektron-Defektelektron-Paare jetzt auf die Oberfläche, so rekombinieren sie sofort und verschwinden damit aus dem Halbleiterinneren, während an der anderen Oberfläche (von der die Elektron-Defektelektron-Paare weggeschwemmt werden) laufend neue Paare erzeugt werden. Besitzen die Elektronen und Defektelektronen dagegen verschiedene Beweglichkeiten, so tritt eine schwache HALL-Feldstärke auf, die die Teilchen größerer Beweglichkeit hemmt und die Teilchen kleinerer Beweglichkeit beschleunigt, so daß beide mit gleicher Geschwindigkeit in die $(-y)$-Richtung geschwemmt werden. Der Widerstand wird dann aber genau so wie bei der breiten Platte in überschuß- oder defektleitenden Proben durch die Wegverlängerung um den HALL-Winkel wesentlich erhöht. *Der gemischte Halbleiter und speziell der Eigenhalbleiter unterscheidet sich von dem Überschuß- oder Defektleiter durch seine wesentlich größere Widerstandsänderung im transversalen Magnetfeld und seine wesentlich kleinere (oder sogar verschwindende)* HALL-*Spannung.*

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Lebensdauer von überschüssigen Elektron-Defektelektron-Paaren nicht verschwindend klein ist. Dann rekombinieren die an der einen Oberfläche ankommenden Paare nicht sofort, sondern sammeln sich dort an. Entsprechend kann die andere Oberfläche nicht schnell genug neue Paare nachliefern, es tritt also dort eine Verarmung an Paaren gegenüber dem Gleichgewichtswert ein. Diesem Dichtegradienten in der y-Richtung wirkt aber sofort ein Diffusionsstrom entgegen, der ihn auszuglätten sucht. Im stationären Zustand halten sich die folgenden Effekte die Waage: Teilchenfeldstrom in die $(-y)$-Richtung, Diffusionsstrom in die y-Richtung, Rekombination in den Gebieten mit Dichteüberhöhung, Erzeugung in den Gebieten mit Dichteverarmung. Man kann nun leicht zeigen, daß in diesem stationären Zustand die Zahl der Elektron-Defektelektron-Paare kleiner ist als im magnetfeldfreien Zustand. Es tritt also eine *Widerstandserhöhung* auf, die jedoch hier nicht durch die Wegverlängerung der Elektronenbahnen erreicht wird (dieser Effekt ist zusätzlich vorhanden, aber hier nur von untergeordneter Bedeutung), sondern auf der *Verminderung der Zahl der Ladungsträger* beruht. Da dieser Effekt dadurch entsteht, daß eine Schicht des Halbleiters weitgehend von Ladungsträgern befreit wird, bezeichnet man ihn häufig als *magnetische Sperrschicht.* Er wurde von WELKER 1951 theoretisch vorhergesagt [6] und 1953 von WEISSHAAR und WELKER experimentell an Germanium bestätigt [7]. Fig. 6 zeigt die hier vorliegenden Verhältnisse. Die im unteren Teil abgebildeten experimentellen Strom-Spannungs-Kennlinien zeigen im magnetfeldfreien Fall die

OHMsche Gerade (Widerstand proportional dem angelegten Feld), im Fall mit Magnetfeld jedoch einen wesentlich größeren nichtlinearen Widerstand.

Man kann diesen Effekt jetzt noch entscheidend beeinflussen, wenn man die beiden Oberflächen in der y-Richtung einer verschiedenen Oberflächenbehandlung unterwirft. Gerade die Beschaffenheit einer Oberfläche ist entscheidend für die Rekombination bzw. Erzeugung von Elektron-Defektelektron-Paaren in ihrer Nähe. So rekombinieren überschüssige Paare an gut geätzten Oberflächen kaum, an rauhen (z. B. sandgestrahlten) Oberflächen dagegen schnell. Ebenso werden Dichteverarmungen an geätzten Oberflächen nur langsam ausgeglichen, an rauhen dagegen schnell. Behandelt man also die eine Oberfläche so, daß sie nur wenig zur Rekombination beiträgt, die andere dagegen so, daß sie viel beiträgt, so ergibt sich das in Fig. 7 gezeigte Bild. Wir betrachten zunächst die linke Seite. Die Elektron-Defektelektron-Paare werden auf die rauhe Oberfläche hingetrieben und rekombinieren dort sofort. Die andere Oberfläche liefert dagegen nur wenig Paare nach, das Halbleiterinnere wird also weitgehend von Ladungsträgern entblößt, *der Widerstand steigt stark an.* Wird dagegen die Feldrichtung umgedreht (Fig. 7, Mitte), so werden jetzt die Elektron-Defektelektron-Paare auf die „gute" Oberfläche hingetrieben, können dort aber nur langsam rekombinieren, während die andere Oberfläche schnell Paare nachliefert, dort also keine wesentliche Verarmung auftritt. Die Dichten werden dann gegenüber dem magnetfeldfreien Fall *erhöht,* und *der Widerstand sinkt!* Diese Anordnung, die in die eine Feldrichtung eine Widerstandszunahme liefert, in die andere Feldrichtung dagegen eine Widerstandsabnahme, stellt somit einen *Gleichrichter* dar, dessen Kennlinie in Fig. 7 unten angegeben ist.

Strahlt man jetzt auf die geätzte Oberfläche Licht geeigneter Wellenlänge, so erzeugen die Lichtquanten durch Energieabgabe an den Halbleiter dort neue Paare. Man kann dadurch die Verarmung und somit die Gleichrichtung aufheben (Fig. 7, rechts).

Es gibt hier noch eine Reihe weiterer Variationsmöglichkeiten, auf die wir aber nicht eingehen wollen. So kann man z. B. in dem zuletzt betrachteten Fall das elektrische Feld abschalten. Die durch das Licht an der bestrahlten Oberfläche erzeugten Paare diffundieren dann in das Halbleiterinnere, werden aber durch das Magnetfeld getrennt. Die Elektronen werden in die x-Richtung abgelenkt, die Defektelektronen in die $(-x)$-Richtung. Dadurch entsteht ein elektrischer Strom in dieser Richtung (Magnetodiffusion [8]).

Weitere galvanomagnetische Effekte.

Wir haben bisher nur den HALL-Effekt und die Widerstandsänderung im transversalen Magnetfeld unter verschiedenen Voraussetzungen betrachtet und wollen uns zum Abschluß noch einen Überblick über die weiteren galvanomagnetischen Effekte verschaffen.

Legt man das Magnetfeld statt senkrecht parallel zum primären elektrischen Feld, so tritt in anisotropen Körpern ebenfalls ein HALL-Effekt (*longitudinaler* HALL-*Effekt*) auf. In isotropen Körpern kann sich kein solcher Effekt ausbilden, da ein Magnetfeld auf freie, nur den äußeren Feldern unterworfene Ladungsträger, die sich in Richtung dieses Feldes bewegen, keine Kraft ausübt. Wir wollen auf diesen Effekt hier nicht näher eingehen, zumal hier kein spezifischer Unterschied zwischen Metallen und Halbleitern existiert.

Die Forderung, daß beim HALL-Effekt in Halbleiterstäben kein elektrischer Strom in der y-Richtung fließen darf, muß noch verschärft werden. Sind die beiden Oberflächen thermisch isoliert, so muß ferner gefordert werden, daß kein Wärmetransport in dieser Richtung stattfindet. Ebenso wie sich beim Einschalten eines Magnetfeldes ein elektrischer Strom in der y-Richtung ausbildet, der die HALL-Spannung hervorruft und damit einen weiteren Stromfluß unterbindet, fließt im ersten Augenblick ein mit diesem gekoppelter Wärmestrom, der (falls die Wärme an den Oberflächen nicht abgeführt wird) einen Temperaturgradienten erzeugt und damit einen weiteren Wärmetransport unmöglich macht. Die Bildung dieses Temperaturgradienten bezeichnet man als ETTINGSHAUSEN-*Effekt.* In diesem Fall darf man aber nicht mehr bei der Berechnung des HALL-Koeffizienten die Voraussetzung machen, daß der Halbleiter isotherm sei. Man muß also

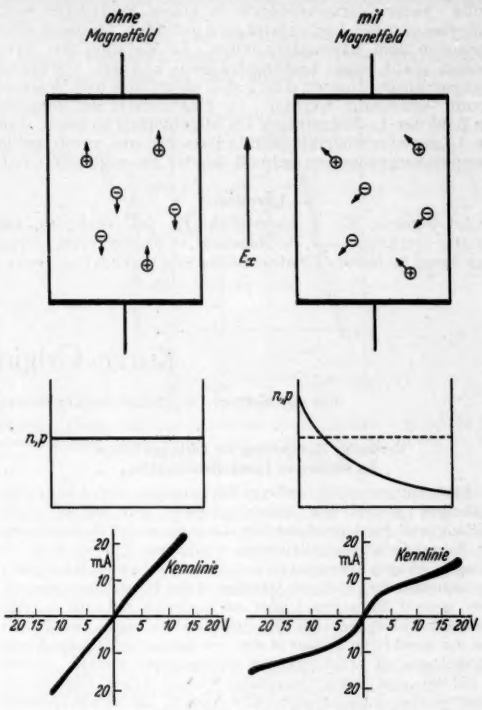


Fig. 6. Der magnetische Sperrschichteffekt.

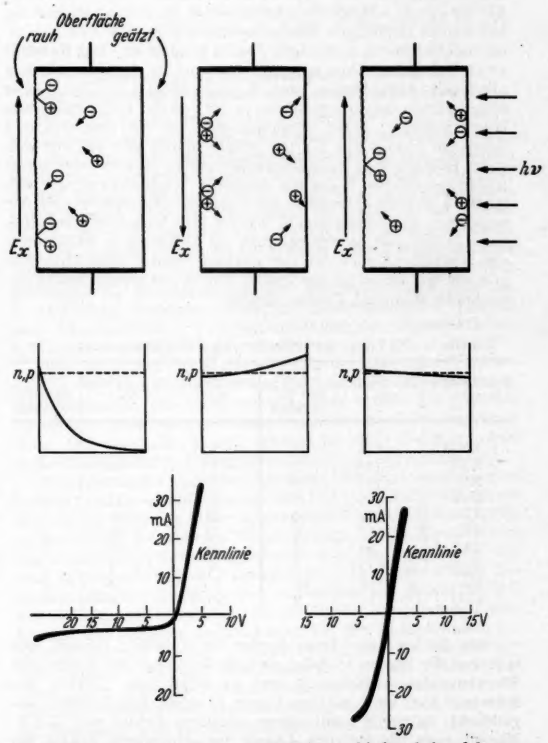


Fig. 7. Die magnetische Sperrschicht bei verschieden behandelten Oberflächen (links und Mitte) und bei Lichtstrahlung (rechts).

neben dem *isothermen* HALL-*Effekt* noch den *adiabatischen* HALL-*Effekt* betrachten. Diese Unterscheidung ist in Metallen wesentlich, spielt aber in Halbleitern meist keine Rolle. Jeder Wärmetransport in einem Festkörper wird teilweise von den Ladungsträgern getragen, teilweise aber auch von dem Atomgitter selbst. In Metallen mit ihrer großen Zahl von Ladungsträgern können merkliche Temperaturgradienten durch den elektronischen Wärmestrom verursacht werden. In Halbleitern ist dagegen die Zahl der Ladungsträger im allgemeinen so klein, daß die Gitterwärmeleitfähigkeit ausreicht, um entstehende Temperaturgradienten schnell wieder auszugleichen [9].

Literatur.

[1] WELKER, H.: Z. Naturforsch. 7a, 744 (1952); 8a, 248 (1953). — [2] STÖCKMANN, F.: Naturwiss. 37, 85, 105 (1950). — Vgl. auch SEITZ, F.: Modern Theory of Solids. New York 1943. — SHOCKLEY, W.: Electrons and Holes in Semiconductors. New York 1950. — MADELUNG, O.: Ergebn. exakt. Naturwiss. 27, 56 (1953) u. a. — [3] WEISS, H., u. H. WELKER: Z. Physik 138, 322 (1954). — [4] TANENBAUM, M., and J. P. MAITA: Phys. Rev. 91, 1009 (1953). — WEISS, H.: Z. Naturforsch. 8a, 463 (1953). — MADELUNG, O., u. H. WEISS: Z. Naturforsch. 9a, 527 (1954). — [5] FOLBERTH, O. G., O. MADELUNG u. H. WEISS: Z. Naturforsch. 9a, 954 (1954). — [6] WELKER, H.: Z. Naturforsch. 6a, 184 (1951). — [7] WEISSHAAR, E., u. H. WELKER: Z. Naturforsch 8a, 681 (1953). — [8] MOSS, T. S., L. PINCHERLE and A. M. WOODWARD: Proc. Physic. Soc. B 66, 743 (1953). — [9] JOHNSON, V. A., and F. M. SHIPLEY: Phys. Rev. 90, 523 (1953).

Erlangen, Forschungslaboratorium der Siemens-Schuckert-Werke AG.

Eingegangen am 9. September 1954.

Kurze Originalmitteilungen.

Für die Kurzen Originalmitteilungen sind ausschließlich die Verfasser verantwortlich.

Vorläufige Bestimmung der mittleren Länge des 80jährigen Sonnenfleckenzyklus.

Eine einigermaßen sichere Bestimmung der Länge des 80jährigen Zyklus der Sonnentätigkeit war bisher nicht möglich, weil die Anzahl der seit GALILEIs erster Beobachtung der Sonnenflecken abgelaufenen 80jährigen Zyklen noch zu gering ist. Wegen der engen Korrelation zwischen der Häufigkeit der Sonnenflecken und der Häufigkeit der Polarlichter können aber, worauf ich schon früher aufmerksam gemacht habe[1]), alte Aufzeichnungen über Nordlichterscheinungen zum Nachweis des 80jährigen Zyklus in den vor der Erfindung des Fernrohres liegenden Jahrhunderten herangezogen werden. Indem ich auf eine von SCHOVE hauptsächlich auf Grund alter Nordlichtchroniken zusammengestellte Liste[2]), die neben sporadischen Daten aus dem Altertum sämtliche Jahre maximaler Sonnentätigkeit seit 290 n. Chr. angibt, das Verfahren der säkularen Ausgleichung anwandte[3]), konnte ich feststellen, auf welche elfjährigen Fleckenzyklen der Beginn von 20 aufeinanderfolgenden 80jährigen Zyklen gefallen ist. Das Resultat zeigt Tabelle 1. Ihre erste Spalte enthält die Bezeichnung aller seit dem Beginn des 4. Jahrhunderts n. Chr. bisher abgelaufenen 80jährigen Zyklen in der von mir vorgeschlagenen Numerierung[4]); dabei bezeichne ich den vor dem Zyklus I liegenden Zyklus mit N. Die zweite Spalte gibt an, mit welchem elfjährigen Zyklus der in der ersten Spalte bezeichnete 80jährige Zyklus begonnen hat; die Numerierung der elfjährigen Zyklen entspricht der Züricher Statistik, in der der im Jahre 1755 einsetzende Zyklus die Nummer 1 erhalten hat. In der dritten Spalte steht die Differenz je zweier aufeinanderfolgender Zahlen der zweiten Spalte; diese Differenz gibt an, wieviel elfjährige Zyklen der in der ersten Spalte bezeichnete 80jährige Zyklus umfaßt.

Tabelle 1. *Die Länge der 80jährigen Fleckenzyklen seit 290 n. Chr.*

80j. Zyklus Nr.	11j. Zyklus Nr.	Länge des 80j. Zyklus	80j. Zyklus Nr.	11j. Zyklus Nr.	Länge des 80j. Zyklus
−XVII	−126	8	−VII	−51	5
−XVI	−118	7	−VI	−46	6
−XV	−111	6	−V	−40	7
−XIV	−105	8	−IV	−33	7
−XIII	− 97	6	−III	−26	7
−XII	− 91	9	−II	−19	9
−XI	− 82	7	−I	−10	6
−X	− 75	7	N	− 4	6
−IX	− 68	11	I	2	7
−VIII	− 57	6	II	9	—

Die Zahlen der dritten Spalte der Tabelle 1 lehren, daß während der letzten 16 Jahrhunderte die Länge des 80jährigen Fleckenzyklus zwischen 5 und 11 elfjährigen Zyklen geschwankt hat; seine mittlere Länge, in elfjährigen Zyklen ausgedrückt, betrug 7,1 mit einem mittleren Fehler von ± 0,3. Nimmt man die mittlere Länge des elfjährigen Zyklus zu 11,1 Jahren an, so resultiert für den 80jährigen Zyklus eine Länge zwischen 75,5 und 82,1 Jahren mit einem Mittelwert von 78,8 Jahren.

Herrn SCHOVE danke ich dafür, daß er mir sein Manuskript vor der Veröffentlichung zugänglich gemacht hat.

Observatorium der Universität, Istanbul (Türkei).

W. GLEISSBERG.

Eingegangen am 15. Juni 1955.

[1]) GLEISSBERG, W.: Naturwiss. 40, 336 (1953).
[2]) Noch nicht veröffentlicht; vgl. SCHOVE, D. J.: J. of Cycle Res. 2, 90 (1953).
[3]) Vgl. GLEISSBERG, W.: Die Häufigkeit der Sonnenflecken, Abschn. 12. Berlin: Akademie Verlag 1952.
[4]) GLEISSBERG, W.: Z. Astrophysik 34, 259 (1954).

Zum Problem des Spannungsumbaus mit unveränderter Fließgrenze bei der Entstehung von Restspannungen.

Restspannungen entstehen z. B. durch Entlastung eines durch eine mechanische Beanspruchung in den plastischen Zustand gekommenen Körpers. Dieser Vorgang möge hier als Problem der Kontinuumsmechanik interessieren, wobei ein an der Fließgrenze liegender Spannungszustand einer Fließbedingung genügt, etwa der von MISESschen, die die Konstanz der Gestaltänderungsenergie bei nicht auftretender Verfestigung besagt. Als „Fließgrenze" soll hier stets folgende Fläche im Raum der Hauptachsen des Spannungstensors verstanden sein: wenn der den Spannungszustand in dem Raum der Hauptachsen des Spannungstensors darstellende Punkt P auf dieser Fläche liegt, tritt in dem Volumenelement des Körpers, dessen Spannungszustand durch P repräsentiert wird, plastisches Fließen ein. Die so definierte Fließgrenze ist zu unterscheiden von derjenigen Fläche in dem betrachteten Körper, bis zu der sämtliche Volumenelemente aus dem elastischen in den plastischen Zustand übergegangen sind und die im folgenden als „räumliche Oberfläche des plastischen Gebietes" bezeichnet werden möge.

Aus Versuchen mit einachsigen Spannungszuständen ist bekannt, daß bei Entlastung aus einem plastischen Zustand der Stoff sich elastisch verhält. Auch bei mehrachsigen Spannungszuständen kann man, wie dies vielfach geschieht, eine Lösung des Problems der Entlastung zu erhalten versuchen, indem man dem durch die äußere Beanspruchung erzeugten plastischen Zustand eine entsprechende elastische Lösung überlagert und so einen die Gleichgewichtsbedingungen der Mechanik befriedigenden Zustand erhält. Bei mehrachsigen Spannungszuständen ist jedoch eine zweite Art der Auffindung eines Gleichgewichtszustands diskutierbar. Bei allmählicher Entlastung besteht nämlich auch die Möglichkeit, daß in dem Stoff sich die räumliche Oberfläche des plastischen Gebietes in der Weise verschiebt, daß in dem dabei jeweils noch im plastischen Zustand befindlichen Gebiet ein „*Spannungsumbau bei unveränderter Fließgrenze*" sich vollzieht; dieser Spannungsumbau muß dann so sein, daß bei in dem Stoff verschobener räumlicher Oberfläche des plastischen Gebietes an dieser Oberfläche Gleichgewicht besteht zwischen dem auf der einen Seite wirksamen plastischen Spannungs-

zustand und dem auf der anderen Seite durch elastische Entlastung entstehenden Spannungszustand, wobei der plastische Zustand zu genau demselben, bei geeigneten Beispielen an geeigneten Stellen des Stoffes eventuell sogar einem höheren Wert der Fließgrenze, d.h. des Wertes von z.B. der Gestaltänderungsenergie, infolge von Verfestigung (wahrscheinlich beim Stanzen von kaltverformtem Blech) gehört. Der genannte Spannungsumbau bei unveränderter Fließgrenze fällt unter den Begriff der in der angelsächsischen Literatur sog. *„neutralen Spannungsänderung"*[1]).

Ein einfaches Beispiel ist die durch Innendruck so weit aufgeweitete Hohlkugel, daß ein inneres Kugelgebiet plastisch wird. Das Problem der Entlastung läßt sich in einfacher Weise formal lösen, indem man dem durch den Innendruck entstandenen inhomogenen Spannungszustand einen entsprechenden elastischen Spannungszustand überlagert[2]). Von besonderem Interesse ist nun die Frage nach dem oben skizzierten anderen Mechanismus des Entlastungsvorganges, bei dem sich die räumliche Oberfläche des durch den Innendruck erzeugten plastischen Gebietes bei abnehmendem Innendruck allmählich zum Innenrand der Hohlkugel verschiebt. Der hierbei sich im plastischen Gebiet vollziehende Vorgang, den man rechnerisch in einem einfachen Fall erfassen kann[3]), ist ein oben als Spannungsumbau bei unveränderter Fließgrenze bezeichneter Vorgang. Die oben genannte Rechnung[3]) ergibt nun aber, daß die Entlastung in allen Volumenelementen sofort elastisch erfolgt. Es findet in diesem speziellen Fall also *kein* Spannungsumbau bei unveränderter Fließgrenze statt.

Aus diesem an der Hohlkugel gewonnenen Ergebnis kann man jedoch nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, daß allgemein bei jedem beliebigen Beispiel die Entlastung nie so vor sich gehe, daß ein Spannungsumbau bei unveränderter Fließgrenze unter geeigneter Verschiebung der räumlichen Oberfläche des plastischen Gebietes erfolge.

Pädagogische Akademie, Kettwig a.d.Ruhr, und Physikalisches Institut der Universität, Köln.

H. SCHLECHTWEG.

Eingegangen am 13. Mai 1955.

[1]) HANDELMAN, G. H., C. C. LIN u. W. PRAGER: Quart. App. Math. 4, 397 (1947).

[2]) Vgl. z.B. HILL, R.: The mathematical theory of plasticity, S. 102. Oxford 1950.

[3]) Ausführlich bei SCHLECHTWEG, H.: Z. angew. Math. u. Mech. 35 (1955) (Maiheft); dort wird der Einfachheit halber auch der elastische Zustand als inkompressibel angesehen, während dies für den plastischen Zustand stets in guter Näherung gilt. Den elastischen Zustand als inkompressibel in diesem Zusammenhang anzusehen, deckt sich, wie ich nach Erledigung der Korrektur der eben genannten Arbeit hörte, mit einer vor ungefähr 25 Jahren geäußerten Idee von L. PRANDTL.

Antiferromagnetismus bei Mangan—Kupfer- und Mangan—Gold-Legierungen.

Antiferromagnetische Eigenschaften sind — neben z.B. bei dem Element Mangan — bisher hauptsächlich in bestimmten Oxyden und Doppeloxyden sowie Chloriden oder Sulfiden des Eisens, Kobalts, Mangans oder Chroms aufgezeigt worden. Sie sind jedoch nicht auf derartige chemische Verbindungen beschränkt, sondern finden sich auch in Legierungsreihen, und zwar anscheinend insbesondere in den binären Basissystemen der HEUSLERschen Legierungen. So geht bereits aus früheren Messungen an Kupfer—Mangan-Legierungen[1]) hervor, daß die paramagnetische Suszeptibilität der kupferreichen Legierungen bis etwa 30 At-% Mn in ihrer Temperaturabhängigkeit annähernd das CURIE-WEISSsche Gesetz befolgt, daß dagegen im Konzentrationsgebiet zwischen 30 und 65 At-% Mn die Suszeptibilität von hohen Temperaturen kommend erst zunimmt, bei tiefen Temperaturen aber wieder abfällt, d.h. also, längs einer gewinkelten Kurve verläuft, wie sie für antiferromagnetische Stoffe typisch ist. Der Umkehrpunkt — in der heutigen Ausdrucksweise der NÉEL-Punkt — liegt bei etwa — 125° C, die Abnahme der Suszeptibilitätswerte von dort bis zur Meßtemperatur der flüssigen Luft beträgt etwa 10 bis 20%. Struktureller Träger dieser Sondereigenschaften dürfte, da es sich um Legierungen mit heterogenem Gefüge handelt, der kupferreiche Grenzmischkristall sein.

Noch ausgeprägter sind diese Erscheinungen, wie die Verfasser im Anschluß an eine Neubestimmung des Zustandsbildes[2]) feststellten, in Gold—Mangan-Legierungen, und zwar zeigt hier die intermediäre Phase Au_3Mn mit 33 At-% Mn Suszeptibilitätswerte von ferromagnetischer Größenordnung, die mit steigender Feldstärke anwachsen, um bei hohen Felddichten dann annähernd konstant zu werden. Im Temperaturgang tritt ein deutlich ausgeprägtes Maximum der Suszeptibilität bei Raumtemperatur mit Abfall zu tiefen und hohen Temperaturen hervor, wobei sich die Temperaturlage dieses Umkehrpunktes mit sinkender Feldstärke zu höheren Wärmegraden verschiebt (Fig. 1).

Die Gitterstruktur von Au_3Mn konnte bisher noch nicht in allen Einzelheiten indiziert werden. Besonders auffällig ist der hohe Betrag der Suszeptibilität ohne Vorhandensein einer Sättigung der Magnetisierung; eine Remanenz für H=0

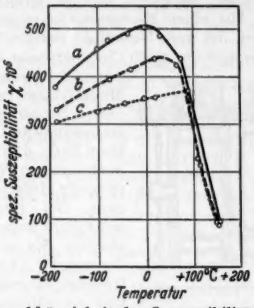


Fig. 1. Temperaturabhängigkeit der Suszeptibilität von Au_3Mn bei verschiedenen Feldstärken, und zwar a bei 13750 Oe, b bei 12450 Oe, c bei 11150 Oe.

ist eben gerade noch nachweisbar, so daß man es anscheinend mit einer partiellen antiferromagnetischen Ordnung bzw. einer Überlagerung von Ferro- und Antiferromagnetismus zu tun hat.

Schwach antiferromagnetisch scheint auch die Phase AuMn zu sein. Normaler Ferromagnetismus findet sich dagegen bei der stöchiometrischen Zusammensetzung Au_4Mn. Die übrigen Phasen des Systems sind rein paramagnetisch.

Eine eingehende Veröffentlichung erfolgt in der Zeitschrift für Metallkunde.

Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Institut Berlin, und Forschungsinstitut für Edelmetalle, Schwäbisch-Gmünd.

ALBRECHT KUSSMANN und ERNST RAUB.

Eingegangen am 23. Mai 1955.

[1]) VALENTINER, S., u. G. BECKER: Z. Physik 80, 735 (1933).

[2]) RAUB, E., U. ZWICKER u. H. BAUR: Z. Metallkunde 44, 312 (1953).

Eine Anordnung zum quantitativen Nachweis von energiearmen β-Strahlern mit fluoreszierenden Lösungen.

Die beim Nachweis der reinen β-Strahler H^3, C^{14} und S^{35} vorhandenen Absorptionsprobleme kann man umgehen, indem man eine fluoreszierende Lösung verwendet, in der die radioaktive Verbindung gelöst wird. Fallen die von den β-Strahlen in der Lösung hervorgerufenen Lichtblitze auf die Photokathode eines Photovervielfachers, so entstehen an dessen Anode elektrische Impulse, die man mit einer geeigneten Meß- oder Zählanordnung nachweisen kann. Die Empfindlichkeit einer derartigen Zählanordnung ist von folgenden Faktoren abhängig: 1. Lichtausbeute der fluoreszierenden Lösung. 2. Optischer Kontakt zwischen fluoreszierender Lösung und Photokathode. 3. Empfindlichkeit der Photokathode. 4. Dunkelstrom des Photovervielfachers.

Wir benutzten den Photovervielfacher EMI 6262 (Verstärkung $5 \cdot 10^8$, Empfindlichkeit der Photokathode 40 μA/Lumen). Der Glaskolben des Photovervielfachers wurde mit Paraffin überzogen. Dies vermindert den Dunkelstrom (Isolationsstrom über den Glaskolben) und ermöglicht eine Kühlung, ohne daß sich eine leitende Flüssigkeitsschicht auf dem Kolben bildet.

Anordnung des Photovervielfachers. Der Photovervielfacher befindet sich in einem Messingrohr (Fig. 1). Die Photokathode ragt in die Bohrung einer Messingplatte von 260 mm Durchmesser. Über dieser ersten Messingplatte, die die Grundplatte des Verschiebesystems ist, befindet sich eine zweite, die um eine Mittelpunktsachse *S* drehbar ist. In dieser Platte befinden sich vier Behälter zur Aufnahme von Küvetten mit fluoreszierenden Lösungen. Durch Drehen der oberen Platte können die Behälter nacheinander vor die Photokathode gebracht werden. In der unteren Platte ist eine ringförmige Ausdrehung, in der sich eine Ölschicht befindet. Diese bringt einen guten optischen Kontakt zwischen Küvetten und Photokathode. Sowohl der Photovervielfacher als auch das Verschiebesystem sind von einem Kühlmantel umgeben. Die Kühlung wird mit Wasser aus der normalen Wasserleitung durch-

geführt. Durch die Kühlung wird der Dunkelstrom erniedrigt, und gleichzeitig werden die Behälter mit den fluoreszierenden Lösungen auf dieselbe Temperatur wie die Photokathode gebracht. Folglich bleibt beim Wechsel der Küvetten die Temperatur der Photokathode konstant. Die Spannungen der Dynoden des Photovervielfachers werden durch Spannungsteilung aus der Gesamtspannung von 2500 V erhalten.

Meßanordnung. Die von der Anode kommenden negativen Impulse werden an einem R-C-Glied mit einer Zeitkonstanten von $R \cdot C = 10$ sec integriert und in eine Gleichspannung umgewandelt. Mit einer Kompensationsspannung kann der Spannungsanteil, der dem Nulleffekt entspricht, wegkompensiert werden, so daß nur noch die Spannung übrig bleibt, die durch die Radioaktivität in der Meßküvette verursacht wird. Diese Spannung wird einem Impedanzwandler zugeführt. Man kann dann die an einem hochohmigen Widerstand auftretende Meßspannung am Ausgang des Impedanzwandlers mit einem normalen Voltmeter ablesen. Es ist auch möglich, die von der Anode kommenden Impulse einzeln zu verstärken und zu zählen. Wie wir an anderer Stelle berichten[1]), ist dann eine absolute Messung der β-Strahlen von S^{35} und C^{14} möglich.

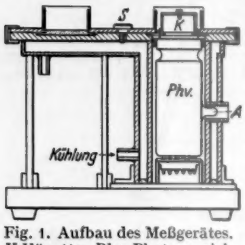


Fig. 1. Aufbau des Meßgerätes. *K* Küvette, *Phv.* Photovervielfacher EMI 6262, *A* Anode.

Meßergebnisse. Die Messungen wurden mit verschiedenen fluoreszierenden Lösungen [fluoreszierende Substanzen: Terphenyl, Diphenyloxazol, Phenylbiphenyloxadiazol[2]), Lösungsmittel: Toluol, Phenylcyclohexan, Dioxan] durchgeführt. Die fluoreszierenden Lösungen befanden sich in einer Meßküvette von 10 cm³ Inhalt, die zur besseren Reflexion versilbert war und mit einem Quarzfenster verschlossen wurde. Es zeigte sich bei allen verwendeten fluoreszierenden Lösungen ein linearer Zusammenhang zwischen der Meßspannung und der in der Küvette befindlichen Radioaktivität. Die Meßergebnisse waren auch über längere Zeiträume reproduzierbar. Die beste fluoreszierende Lösung waren 10 g/Liter Phenylbiphenyloxadiazol in Toluol. Mit dieser Lösung lassen sich, verglichen mit einer Standardaktivität, bei einer Meßdauer von 30 min und einem Fehler von 2%, noch folgende kleinste Aktivitäten nachweisen:

S^{35}: $6{,}7 \cdot 10^{-11}$ Curie,
C^{14}: $8{,}5 \cdot 10^{-11}$ Curie,
H^{3}: $1{,}5 \cdot 10^{-9}$ Curie.

Damit erreicht diese Anordnung gegenüber dem früher von uns beschriebenen Meßsystem[3]), bei dem ein von einem von uns[4]) angegebener Probenwechsler in etwas abgeänderter Form benutzt wurde, eine etwa 10fach größere Empfindlichkeit.

Medizinisch-Physikalisches Institut der Universität des Saarlandes, Homburg (Saar).

JEAN C. ROUCAYROL und ERICH OBERHAUSEN.

Eingegangen am 25. Mai 1955.

[1]) ROUCAYROL, J. C., u. E. OBERHAUSEN: Science [Lancaster, Pa.] im Druck.
[2]) HAYES, F. N.: Nucleonics 12, No. 3, 27 (1954).
[3]) ROUCAYROL, J. C., u. E. OBERHAUSEN: C. R. Séances Acad. Sci. 237, 1680 (1953).
[4]) ROUCAYROL, J. C.: Science [Lancaster, Pa.] 118, 493 (1953).

Zur Frage der Feinstrukturforschung mit Röntgenstrahlen durch Fluoreszenzmessungen.

Die Anregung von Leuchtstoffen mit Röntgenstrahlen wird bereits bei der Feinstrukturforschung ausgenutzt, indem mit Leuchtstoffschichten belegte Filme (Filme mit Verstärkerfolie) verwendet werden. Es liegt nahe, Überlegungen darüber anzustellen, ob die Anregung von Leuchtstoffen mit Röntgenstrahlen dazu ausreicht, um z. B. beim DEBYE-SCHERRER-Verfahren Lage und Intensität der Interferenzlinien durch direkte Fluoreszenzmessungen mit einem Sekundärelektronenvervielfacher (SEV) zu ermitteln. Im folgenden sollen die hierbei zu erwartenden größten und kleinsten Endströme in einem SEV berechnet werden.

1. Anzahl der wirksamen Röntgenquanten in einem DEBYE-SCHERRER-*Ring.* Die Strahlungsleistung einer Feinstrukturröhre (30 kV, 20 mA, 1‰ Wirkungsgrad) betrage 0,6 W oder rund $0{,}6 \cdot 10^{7}$ erg/s. Die in einem Interferenzring (Vollring) in einer bestimmten Richtung gestreute Strahlung verhält sich zur gesamten Streustrahlung wie etwa 10^{-3} bis 10^{-4}. Rechnet man mit einem durchschnittlichen Reflexionskoeffizienten der Netzebenen von 10^{-3} bis 10^{-6}, je nach Intensität, so würden von der eingestrahlten Primärenergie nur etwa 10^{-6} bis 10^{-10}, also 6 erg/sec bzw. 0,0006 erg/sec in einem DEBYE-SCHERRER-Ring wirksam sein. Einem Röntgenquant (Kupfer K_α-Strahlung) entspricht ein Energiebetrag von $1{,}3 \cdot 10^{-9}$ erg. Man kann daher in einem DEBYE-SCHERRER-Ring angenähert mit Röntgenquantenzahlen der monochromatischen Strahlung (etwa 70% der Gesamtstrahlung als Kupfer K_α-Strahlung gerechnet) zwischen *$3{,}2 \cdot 10^{6}$ und $3{,}2 \cdot 10^{5}$ pro Sekunde* rechnen.

2. Anzahl der im Leuchtstoffschirm erzeugten Lichtquanten. Ein ZnS—Ag-Leuchtstoffschirm (Höhe 5 mm, Breite $\leq$ 1 mm) sei mit einem dahinterliegenden SEV (verbunden durch Lichtleiterstab) schwenkbar angebracht, so daß Lage und Intensität der verschiedenen Interferenzlinien nacheinander bestimmt werden können. Auf den 5 mm-Leuchtschirm gelangen etwa 5% der Gesamtenergie eines Interferenzringes vom Durchmesser 32 mm zur Wirkung, das sind im Höchstfall an Cu K_α-Strahlung 0,21 erg/sec und im intensitätsschwächsten Fall $2{,}1 \cdot 10^{-5}$ erg/sec. In einer für Beobachtung in Durchsicht günstigen Schicht von 12 mg/cm² werden nach MARTIUS[1]) etwa 50% der einfallenden Röntgenstrahlenenergie absorbiert und hiervon 20% in Licht der mittleren Wellenlänge 4500 Å umgewandelt, so daß das emittierte Licht in unserem Falle nur Energien zwischen 0,021 erg/sec und $0{,}021 \cdot 10^{-4}$ erg/sec aufweist. Da ein Lichtquant der Wellenlänge 4500 Å einer Energie von $4{,}4 \cdot 10^{-12}$ erg entspricht, werden vom Leuchtschirm *zwischen $4{,}8 \cdot 10^{9}$ und $4{,}8 \cdot 10^{5}$ Lichtquanten pro sec* emittiert.

3. Größe des im Sekundärelektronenvervielfacher zu erwartenden Endstromes. Von den im Leuchtstoffschirm emittierten Fluoreszenzlichtquanten gelangen nur etwa 40% in den SEV. Man darf also nur mit einer wirksamen Lichtquantenzahl von $1{,}92 \cdot 10^{9}$ pro sec bis herab zu $1{,}92 \cdot 10^{5}$ pro sec bzw. mit Energien zwischen $8{,}4 \cdot 10^{-3}$ erg/sec und $8{,}4 \cdot 10^{-7}$ erg/sec rechnen. Die Empfindlichkeit eines SEV vom Typ 931 A beträgt für Licht der Wellenlänge 4500 Å etwa 10000 Amp/Watt oder 1 mA/erg · sec⁻¹. Es sind hiernach die durchaus meßbaren Ströme *zwischen $8{,}4 \cdot 10^{-6}$ Amp und $8{,}4 \cdot 10^{-10}$ Amp* zu erwarten.

Die experimentellen Arbeiten hierzu wurden von mir 1954 am Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin in Berlin-Buch, Abteilung Biophysik, in Angriff genommen.

Für Angaben über die wirksame Röntgenenergie in einem DEBYE-SCHERRER-Ring bin ich Herrn Professor Dr. SCHIEBOLD zu Dank verpflichtet.

Physikalisches Institut der Karl-Marx-Universität, Leipzig.

LIESELOTT HERFORTH.

Eingegangen am 13. Juni 1955.

[1]) MARTIUS, U. M.: Diss. T.U. Berlin 1948.

Synthetic Derivatives of Montmorillonite.

Following the principles of chlorination, acylation and esterification of montmorillonite by other authors[1]) attempts have been made to prepare the cetyl and palmityl derivatives of bentonite. The hydrophobic character of these derivatives was ascertained from hydration studies and compared with the H-clay itself. In the experiments described here electrodialysed H-clay ($< 0{\cdot}5\,\mu$) was dried at 110·0, and powdered and then sieved through 200 mesh. The sieved portion was then thoroughly washed with Na-dried ether and finally dried in vacuum. The following derivatives were then prepared according to methods given for each.

Montmorillonite chloride. Prepared by refluxing the dry H-clay (Si →OH) with re-distilled colourless thionyl chloride for 8 hrs on water bath: →Si—Cl. [→SiOH + $SOCl_2$ → → Si—Cl + HCl + SO_2.]

Acethyl and benzoyl bentonites. Prepared by refluxing the dry H-clay with acid halides in dioxane for 3 hrs on oil bath between 110 and 120° C: →SiO—O · C · CH_3 and →SiO—O · C · C_6H_5.

Palmityl derivative. Prepared by refluxing palmityl chloride[2]) with the H-clay in dry dioxane on oil bath for 5 hrs between 110 and 120° C.: →SiO—O · C · $C_{15}H_{31}$.

Cetyl derivative. Prepared by refluxing the vacuum dried E. MERCK-cetyl alcohol ($C_{16}H_{33}OH$) with the montmorillonite

chloride in dry dioxane on oil bath for 7 hrs between 110 and 120° C.: $\rightarrow Si-O-C_{16}H_{33}$.

The combustion analyses for carbon of the above compounds are given in table 1, second and third column. The hydration of the organic derivatives was measured by using essentially the apparatus as that described by BAVER and WINTERKORN[3]). The water intake was compared against toluene. The hydration results are given in in table 1, column 4, 5, 6.

Table 1. *Carbon combustion data of four organic derivatives of bentonite and the intake of water and toluene by these derivatives.*

Sample	Combustion data		Intake in c.c. per gm sample		
	% of carbon	m.e. of groups*)	water	toluene	difference
Palmityl deriv. .	3·08	16	2·35	1·18	1·17
Cetyl deriv.. . .	3·077	16	1·60	1·23	·37
Benzoyl deriv. .	·722	8·8	2·70	1·18	1·52
Acetyl deriv. . .	·82	32·5	2·65	1·28	1·37
H-clay			2·44	·99	1·45

*) m.e. of groups attached per 100 g bentonite.

The amounts (in m.e.) of absorbed organic groups to the clay have been calculated from the carbon contents of the derivatives. Although only a small fraction of the exchange sites has been occupied by the organic groups, the resulting organic derivatives have become sufficiently organophilic. This will be evident from the higher toluene intake in comparison to the original hydrogen clay. It must be pointed out however that the water intake has been little influenced, except in the case of cetyl derivative, by the introduction of the small amount of organic groups.

My thanks are due to Dr. S. K. MUKERJEE, D. Sc. of the Dept. of Applied Chemistry, University College of Science and Technology, Calcutta.

University College of Science, Calcutta.

H. MUKERJEE.

Eingegangen am 28. Mai 1955.

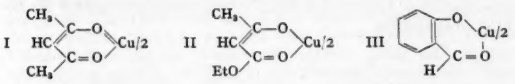
[1]) DEUEL, H. et al.: Helv. chim. Acta **33**, 1229 (1950). — GIESEKING, J. E., and W. F. SPENCER: J. Physic. Chem. **56**, 751 (1952). — SLABAUGH, W. H.: J. Physic. Chem. **56**, 748 (1952).

[2]) CRAIG, B. M. et al.: J. Amer. Chem. Soc. **29**, 169 (1952).

[3]) BAVER, L. D.: Soil Physics. New York: John Willy & Sons 1946.

Absorption Spectra of Copper and Nickel Chelates.

While considering the stabilities of copper complexes of acetonyl acetone, acetoacetic ester and salicyl aldehyde CALVIN[1]) proposed the following structures for these compounds.



The structure like I is theoretically quite feasible, since KIMBALL's calculation[2]) shows that the spatial disposition of copper AOs are favourable for the formation of a π-bond. In II and III although such structures are equally possible, strong cross resonance with ester group and phenyl nucleus respectively almost completely suppresses such structures with double bonded copper[3]).

The measurement of absorption spectra of these compounds in alcoholic solution is expected to furnish some conclusive evidence as to what extent such resonating forms contribute to the over all structure of these compounds; for, if copper π-bonds be in conjugation with $\alpha\beta$ unsaturated ketone as in I, the resonating path of the electron will be increased and the characteristic absorption band due to $\alpha\beta$ unsaturated ketone will shift towards longer wave length. In fact the 265 mμ band of the enole form of acetonyl acetone is shifted to 295 mμ in copper complex. In acetoacetic ester since copper is not forming a π-bond no shift is expected in the characteristic absorption of enole form. But since the positively charged copper will strongly attract the lone pair of electrons of enolic oxygen with the consequent reduction of the resonating path of the electron in the enole form of acetoacetic ester, its characteristic absorption is expected to shift towards shorter wave length, just like enole ethers. In fact 265 mμ band of acetoacetic ester is shifted to 245 mμ in copper chelate. That a structure like II also makes its contribution in I is shown by the existence of a week band at 240 mμ in chelate I which is absent in legand. In salicyl aldehyde complex III there is no change in the absorption spectra evidently due to strong cross resonance. When compared with the absorption spectra of the salicyl aldehyde ion some change is noticed. The characteristic absorption of the ion at 380 mμ is absent in the chelate evidently due to fixation of the electron pair of the oxygen in phenolate ion.

Of late KOZO SONE attempted to correlate the stability of metal chelate with the shift in the absorption band of the legand[4]). Such correlation may not be possible in all cases. For example, for the three complexes mentioned the stability increases in the order III < II < I, but the spectral shift in I is positive, in II negative, while in III it is zero or strongly negative if the ion is considered. Further the corresponding nickel compounds gave absorption maxima at exactly the same positions as the copper complexes, although the stability was different in two cases. So it is evident that there is no systematic change in s spectra with stability. In fact no such general relationship is expected. For, the shift in the absorption spectra is governed by the extent of mesomeric and electromeric effects, while stability also depends on coulombic effect and ionic size.

Department of Chemistry, University of Calcutta, India (92 Upper Circular Road, Calcutta-9).

SADHAN BASU and KUMAR KRISNA CHATTERJEE.

Eingegangen am 20. Mai 1955.

[1]) MARTELL and CALVIN: Chemistry of Metal Chelates Compounds. New York: Prentice Hall, Inc. 1952.

[2]) KIMBALL: J. Chem. Physics **8**, 188 (1940).

[3]) CALVIN and BAILES: J. Amer. Chem. Soc. **68**, 949 (1946).

[4]) KOZO SONE: J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5207 (1953).

Die Geschwindigkeit der Neutralisationsreaktion.

Aus der Zeitabhängigkeit des Dissoziationsfeldeffektes lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten sehr schnell verlaufender Ionenreaktionen in wäßriger Lösung ermitteln[1]). Eine Anwendung dieses Verfahrens auf sehr reines Wasser, dessen elektrische Leitfähigkeit allein durch die aus der Eigendissoziation entstammenden H^+- und OH^--Ionen bestimmt wird[2]), ermöglichte uns eine direkte Messung der (experimentell bisher nicht erfaßbaren) Geschwindigkeit der Neutralisationsreaktion:

$$H^+ + OH^- \rightarrow H_2O.$$

Das Prinzip des Verfahrens wurde bereits ausführlicher beschrieben [vgl. [1])]. Die Lage des Dissoziationsgleichgewichts des zu untersuchenden Systems wird durch Anlegen eines starken elektrischen Feldes (Feldstärke etwa 10^5 V/cm) verschoben [2. WIEN-Effekt bzw. Dissoziationsfeldeffekt[3])]. Diese Gleichgewichtsverschiebung — meßbar als Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit — erfolgt mit einer für die Geschwindigkeit der betreffenden Reaktionen (Dissoziation bzw. Rekombination) charakteristischen Zeitkonstante und läßt sich bei Verwendung von rechteckigen Hochspannungsimpulsen als exponentieller Leitfähigkeitsanstieg direkt auf dem Bildschirm eines Stoßspannungsoszillographen sichtbar machen. Bei den vorliegenden Messungen wurden rechteckige Hochspannungsimpulse (Dauer 10 bis 100 μsec) mit Hilfe einer Funkenmethode erzeugt. Diese Impulse besitzen eine (zur Messung von Relaxationseffekten notwendige) sehr hohe Flankensteilheit ($< 10^{-7}$ sec). Die Leitfähigkeitsmessungen erfolgten in einer speziellen Hochfrequenzbrückenanordnung, deren Meßzelle (blanke Platinelektroden) direkt an eine kontinuierlich arbeitende Destillations-Kreislaufapparatur (N_2-Atmosphäre) angeschlossen ist. Die spezifische Leitfähigkeit des gereinigten Wassers bei 25° C lag zwischen 5 und $6 \cdot 10^{-8}\ \Omega^{-1}\ cm^{-1}$. Die Elektrodenanordnung war so eingerichtet, daß Elektrodeneffekte (z. B. austretende Metallionen) die Messungen nicht beeinflussen konnten. Untersuchungen wurden zunächst bei verschiedenen Temperaturen zwischen 20 und 40° C durchgeführt. (Einstellung mit Hilfe eines Öl thermostaten.)

In reinem Wasser war ein merklicher Dissoziationsfeldeffekt mit verzögerter Einstellung zu beobachten. Aus den gemessenen Relaxationszeiten für die Gleichgewichtseinstellung ($\tau \approx 1/2c_{\pm}k$) ergibt sich unter Berücksichtigung der jeweiligen H^+- bzw. OH^--Ionenkonzentration ($c_{\pm}$) für die

Geschwindigkeitskonstante k der Neutralisationsreaktion ein Wert von etwa $1{,}3 \cdot 10^{11}$ Liter/mol · sec. Der mittlere Meßfehler beträgt bei den bisherigen, ersten Untersuchungen etwa $\pm 0{,}3$ Einheiten. Die Relaxationszeit ist bei 25° C etwa doppelt so groß wie bei 40° C. Das entspricht im wesentlichen der Temperaturabhängigkeit der Ionenkonzentration. Es läßt sich folgern, daß eine Aktivierungsenergie in k kleiner als 3 kcal/mol sein muß. Eine genauere Festlegung des Zahlenwertes bedarf einer weiteren Einengung der Fehlergrenzen. Diese sind vor allem durch die Übertragungseigenschaften der Meßvorrichtung bedingt. Entsprechende Verbesserungen werden zur Zeit angebracht. Für die Geschwindigkeitskonstante der Dissoziation der Wassermolekel ergibt sich mit Hilfe der Gleichgewichtskonstanten ein Wert von etwa $2 \cdot 10^{-5}$ sec^{-1} [4]).

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen ist damit die Neutralisationsreaktion die schnellste bimolekulare Ionenreaktion in wäßriger Lösung. Die Reaktion zwischen 1 Mol H^+-Ion (1 n starke Säure) und 1 Mol OH^--Ion (1 n starke Base) sollte — molekulare Durchmischung der Partner vorausgesetzt — bereits in 10^{-11} sec im wesentlichen abgelaufen sein. Die Bildung von 10^{-7} Mol H^+- und OH^--Ionen in reinem Wasser müßte in etwa 10^{-4} sec erfolgen.

Wie bereits früher ausgeführt wurde[1]), ist eine derartig hohe Reaktionsgeschwindigkeit nur bei Reaktionen lösungsmitteleigener Ionen zu erwarten; d.h., in wäßriger Lösung muß einer der beiden Reaktionspartner ein Proton bzw. ein Hydroxyl-Ion sein. Andernfalls würde der zur Vereinigung zweier Ionen notwendige Abbau der Hydrathüllen die Geschwindigkeit der Reaktion bestimmen und für die Geschwindigkeitskonstanten um Größenordnungen kleinere Werte liefern. Lösungsmitteleigene Ionen können dagegen auf Grund ihres anomalen Bewegungsmechanismus die Hydrathülle eines Gegenions ohne nennenswerte Behinderung durchdringen; der Diffusionsschritt bestimmt in diesem Falle die Gesamtgeschwindigkeit (vgl. Aktivierungsenergie). Dies gilt insbesondere für die Neutralisationsreaktion. Eine genauere Analyse ergibt, daß eine „spontane" Reaktion zwischen einem Proton (oder besser einem H_3O^+-Ion) und einem Hydroxylion bereits stattfindet, wenn sich beide Ionen bis auf einen Abstand von etwa zwei Wasserstoffbrücken einander genähert haben. Ein derartiges Verhalten ist in guter Übereinstimmung mit Modellvorstellungen über den Bewegungsmechanismus des Protons in wäßriger Lösung, die kürzlich gemeinsam mit E. WICKE und TH. ACKERMANN[5]) entwickelt wurden. Untersuchungen, die näheren Aufschluß über diesen spontanen Reaktionsschritt erwarten lassen, sind im Gange. Eine ausführlichere Veröffentlichung der vorliegenden Experimente erfolgt an anderer Stelle[6]).

Wir danken Herrn Professor K. F. BONHOEFFER für sein Interesse und die Förderung der vorliegenden Versuche.

Göttingen, Max-Planck-Institut für Physikalische Chemie.

M. EIGEN und L. DE MAEYER*).

Eingegangen am 1. Juli 1955.

*) Stipendiat der IRSIA, Brüssel.

[1]) Vgl. hierzu EIGEN, M.: Discuss. Faraday Soc. **17**, 194 (1954). — EIGEN, M., u. J. SCHOEN: Z. physik. Chem., N. F. **3**, 126 (1955). — Z. Elektrochem. **59** (1955).

[2]) Vgl. KOHLRAUSCH, F., u. A. HEYDWEILLER: Z. physik. Chem. **14**, 330 (1894).

[3]) WIEN, M., u. J. SCHIELE: Physik. Z. **32**, 545 (1931). — Vgl. auch ONSAGER, L.: J. Chem. Physics **2**, 599 (1934).

[4]) Eine stationäre Feldmethode zur unabhängigen Bestimmung dieser Größe wird zur Zeit ausgearbeitet.

[5]) WICKE, E., M. EIGEN u. TH. ACKERMANN: Z. physik. Chem., N. F. **1**, 340 (1954).

[6]) EIGEN, M., u. L. DE MAEYER: Z. Elektrochem. (in Vorbereitung). — MAEYER, L. DE: J. Sci. Instr. (in Vorbereitung).

Über den Mechanismus der FRIES-Reaktion.

Wir versuchten, experimentell eine Antwort auf die Fragen zu finden, ob die Protonkatalyse bzw. eine aktive Rolle der Salzsäure in dem Mechanismus der FRIES-Reaktion herangezogen werden kann, und ferner, ob auf diesem Wege ein Unterschied zwischen der o- und p-Umlagerung feststellbar ist, und erhielten folgende Ergebnisse[1]).

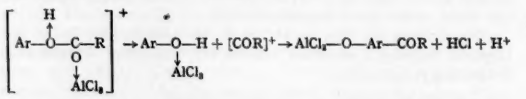
1. Einige FRIES-Reaktionen haben wir im abgeschmolzenen Rohr mit oder ohne Lösungsmittel durchgeführt, wobei wir als Lösungsmittel Nitrobenzol oder in der Kälte mit Salzsäure gesättigtes Nitrobenzol verwendeten. Wir prüften in dieser Weise den Einfluß der Salzsäure mit folgenden Arylestern: Thymylacetat, 2-NO_2-phenyl-acetat, m-Kresylacetat (p-Umlagerungen) und 3-NO_2-phenylacetat (o-Umlagerung). In sämtlichen Fällen konnten wir eine höhere Ausbeute (im Vergleich zu den Grundversuchen bei Atmosphärendruck), d.h. eine beschleunigende Wirkung der Salzsäure feststellen. Der Einwand, daß die Salzsäure im Sinne der Reaktion

$$\mathrm{Ar{-}O{-}AlCl_3 + HCl \rightleftharpoons ArOH + AlCl_3}$$

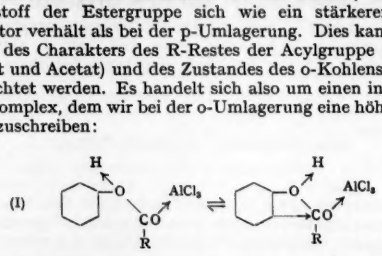
das $AlCl_3$ wieder in die Reaktion zurückführen würde, kann beseitigt werden, da die Salzsäure bei 2-NO_2-phenylacetat auch bei einem die optimale Ausbeute ergebenden Überschuß von 3,5 mol $AlCl_3$ die Ausbeute erhöht.

2. Ionische Komplexe, wie $Na^+(AlCl_4)^-$, $(C_5H_5N \cdot H)^+(AlCl_4)^-$, wirken in homogener nitrobenzolischer Lösung derart, daß die Ausbeute bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit sich erniedrigt. Diesbezüglich untersuchten wir die p-Umlagerung von Thymylacetat, m-Kresylacetat und die o-Umlagerung von m-Kresylpropionat, ferner die gleichzeitige o- und p-Umlagerung von α-Naphthylacetat. Die Wirkung der ionischen Komplexe wurde von uns derart erklärt, daß dieselben die Dissoziation der Salzsäure zurückdrängen und dadurch die Protonkonzentration vermindern. Man konnte auch annehmen, daß diese Komplexe ihre Wirkung derart ausüben, daß sie einen Teil des Aluminiumchlorids in Form von höheren Komplexen [$Na^+(Al_2Cl_7)^-$; $Na^+(Al_3Cl_{10})^-$ usw.] auch aus dem Ester-$AlCl_3$-Komplex entziehen, wodurch die Minderung der Reaktionsgeschwindigkeit eine Folge des Mangels an $AlCl_3$ wäre. Da wir aber festgestellt haben, daß in nitrobenzolischer $AlCl_3$-Lösung durch m-Kresylacetat rund 6,0 kal/Mol und in Anwesenheit von $NaAlCl_4$ 6,5 kal/Mol freigesetzt wurden, kann eine derartige Wirkung außer Betracht gelassen werden.

Auf Grund der obigen Resultate formulierten wir die FRIES-Reaktion, unbeachtet, ob es sich um eine o- oder p-Umlagerung handelt, in folgender Weise:



3. Bezüglich der Verschiedenheit der Mechanismen der o- bzw. p-Umlagerung stellten wir fest, daß die p-Umlagerung von m-Kresylacetat durch ionische Komplexe in höherem Grade beeinflußt wird als die o-Umlagerung von m-Kresyl-propionat, ferner, daß die letztere im Gegensatz zur p-Umlagerung von m-Kresylacetat von Salzsäure (unter Druck) nicht beeinflußt wird. Aus diesen Beobachtungen folgerten wir, daß bei der o-Umlagerung, wo die Reaktionsgeschwindigkeit durch Änderung der Protonkonzentration nur in minderem Grade beeinflußt werden konnte, der Äthersauerstoff der Estergruppe sich wie ein stärkerer Protonakzeptor verhält als bei der p-Umlagerung. Dies kann als eine Folge des Charakters des R-Restes der Acylgruppe (vgl. Propionat und Acetat) und des Zustandes des o-Kohlenstoffatoms betrachtet werden. Es handelt sich also um einen intermediären Komplex, dem wir bei der o-Umlagerung eine höhere Stabilität zuschreiben:



Im entgegengesetzten Falle spaltet sich ein Oxocarbeniumion ab, und die Reaktion läuft intermolekular ab. Entsprechend dieser Betrachtung sollte sich die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit einer o-Umlagerung auf Kosten der gleichzeitig ablaufenden p-Umlagerung beschleunigen lassen, wenn man letztere durch ionische Komplexe zurückdrängt und dadurch die Menge des intermediären Komplexes (I) während der Reaktion erhöht. Tatsächlich fanden wir, daß bei α-Naphthyl-acetat die 9%ige Ausbeute an 1-oxy-2-acetyl-naphthalin durch $NaAlCl_4$ zu 20% auf Kosten der gleichzeitigen p-Umlagerung erhöht werden konnte.

Die Resultate unserer Untersuchungen können in folgendem zusammengefaßt werden: a) Die Protonkatalyse bildet einen wesentlichen Teil der FRIES-Reaktion, b) die o- bzw. p-Umlagerung wird in verschiedenem Grade durch Änderung der Protonkonzentration beeinflußt, woraus man eine Verschiedenheit der Mechanismen folgern kann, c) die o-Umlagerung läuft intramolekular ab, wenn der Äthersauerstoff der

Arylestergruppe sich wie ein zur Bildung des intermediären Komplexes (I) genügend starker Protonakzeptor verhält.

Institut für Chemische Technik der Universität Eötvös Loránd und Forschungsinstitut für Pharmazeutische Industrie, Budapest.

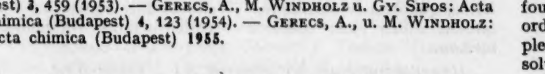
ÁRPÁD GERECS und MÁRTA WINDHOLZ.

Eingegangen am 17. Mai 1955.

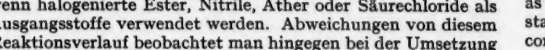
[1]) GERECS, A., T. SZÉLL u. M. WINDHOLZ: Acta chimica (Budapest) 3, 459 (1953). — GERECS, A., M. WINDHOLZ u. GY. SIPOS: Acta chimica (Budapest) 4, 123 (1954). — GERECS, A., u. M. WINDHOLZ: Acta chimica (Budapest) 1955.

Über Abweichungen vom normalen Verlauf der MICHAELIS-ARBUSOW-Reaktion.

Bei der Umsetzung von Trialkylphosphiten mit aliphatischen Halogenverbindungen entstehen nach einem kryptoionischen Reaktionsmechanismus Phosphonsäureester:



Es ist für diese „MICHAELIS-ARBUSOW-Reaktion" charakteristisch, daß sich im Reaktionsprodukt die Phosphonestergruppe immer an dem Kohlenstoffatom befindet, an das vorher das Halogen gebunden war; dies ist auch dann der Fall, wenn halogenierte Ester, Nitrile, Äther oder Säurechloride als Ausgangsstoffe verwendet werden. Abweichungen von diesem Reaktionsverlauf beobachtet man hingegen bei der Umsetzung von Trialkylphosphiten mit α-Chlor-acetessigestern, wobei an Stelle der Phosphonester die isomeren Phosphorsäureester erhalten werden.



Ein ähnliches Verhalten wurde bei einer Anzahl weiterer halogenierter β-Dicarbonylverbindungen festgestellt, bei denen je nach den Reaktionsbedingungen und der Art der Verbindung Gemische aus Phosphonestern und den isomeren Phosphorsäureestern oder letztere ausschließlich isoliert wurden, so daß man zur Synthese der reinen Phosphonester andere Reaktionen heranziehen muß[1]). Weiterhin ergab sich, daß die Bildung von Phosphorsäureestern nicht auf halogenierte Dicarbonylverbindungen beschränkt ist, sondern auch bei halogenierten, in α-Stellung stark negativ substituierten Aldehyden[2]) und Ketonen stattfindet. Aus den bisher vorliegenden Versuchsergebnissen kann geschlossen werden, daß Phosphorsäureester immer dann bevorzugt entstehen, wenn die Carbonylgruppe der umgesetzten Verbindung leicht in der mesomeren, aufgerichteten Form reagiert. Die dargestellten Phosphorsäureester zeigen im Gegensatz zu den Phosphonestern starke physiologische Wirkungen, von denen die lang anhaltende pupillenverengende Wirkung besonders auffallend ist.

Setzt man Trialkylphosphite schließlich mit solchen halogenierten β-Dicarbonyl-Verbindungen um, deren Halogen stark positiven Charakter hat, z.B. Chlor-benzoyl-aceton oder Tribenzoyl-chlor-methan, so wird das Halogenatom in diesen Verbindungen durch Wasserstoff ersetzt, ohne daß es zur Ausbildung einer C—P- oder O—P-Bindung kommt. Da diese Reaktionen durch Zusatz von Peroxyden oder Belichtung mit UV-Licht stark beschleunigt werden, wird angenommen, daß sie unter intermediärer Bildung freier Radikale ablaufen. In ähnlicher Weise reagieren auch N-Chlor-amine und -amide.

Über experimentelle Einzelheiten und den Reaktionsverlauf der beschriebenen Umsetzungen soll an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden.

Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität, Marburg a.d.Lahn.

N. KREUTZKAMP und H. KAYSER.

Eingegangen am 13. Mai 1955.

[1]) KREUTZKAMP, N.: Chem. Ber. 88, 195 (1955).

[2]) Für Chloral ist die Entstehung des Phosphorsäureesters bereits von W. PERKOW beschrieben worden. Chem. Ber. 87, 755 (1954).

Stability of Copper and Nickel Biguanide Complexes.

In the recent tendency towards a quantitative and more systematic approach to the study of the formation constants of complexes in solution through various physical and physicochemical methods J. BJERRUM's[1]) theory of stepwise formation and decomposition of complexes has been amply substantiated by various workers[2]). Biguanide and substituted biguanides have been found to be very suitable complexing agents due to the free solubility of the biguanide and their complex chlorides and also that they are obtainable in the pure solid state. A study of the mechanism of the decomposition of the various biguanide complexes of higher order with metallic ions like Cu^{++}, Ni^{++}, Co^{+++}, Cr^{+++}, Ag^{+++} had been the subject matter of investigation of RAY and co-workers[3]). It was found that for systems, where the stabilities are of inferior order, the equivalent amounts of ligand present in the complex are incapable of keeping the metal ions in aqueous solution with the result that a separation of metallic hydroxides occured. The evaluation of the stability of such systems was, therefore, not possible.

The present note describes the investigation of the problem in the reverse way viz. as fomation reaction. Using higher concentrations of the ligands than that corresponding to the saturation of the metal ions in terms of WERNER's maximal co-ordination eg. biguanides equivalent to 4—6 fold the concentration of the metal ions was found to be necessary. The study on a number of systems using highly substituted biguanides was carried out in water-alcohol mixed solvent due to their relative insolubility in water. The instability constants of these complexes have been calculated which support the order of the instability constants of the biguanide complexes as shown by RAY and co-workers. The comparison of the stabilities of copper biguanide complexes with those of the corresponding nickel complexes shows that in every case the stability of the latter is almost 10^4 to 10^6 times less than that of the former (copper complexes).

When arranged, in the decreasing order of the stabilities, the copper and nickel biguanide complexes stand as follows: Cu-ethylene dibiguanide, Cu-biguanide, Cu-methyl biguanide, Cu-ethyl biguanide, Cu-phenyl biguanide, Cu-paludrine, Cu-dimethyl biguanide, Cu-diethyl biguanide; and for *nickel complexes* Ni-ethylene dibiguanide, Ni-biguanide, Ni-methyl biguanide, Ni-ethyl biguanide, Ni-phenyl biguanide, Ni-paludrine, Ni-dimethyl biguanide.

Thanks are due to our revered Professor P. RAY, M. A., F. N. I., of the Indian Association for the Cultivation of Science and to SRI NRIPENDRA nath GHOSH, M. Sc., of the University College of Science and Technology, Calcutta, for the laboratory facilities, as also for their active guidance, kind interest and constant good wishes during the progress of this work.

Indian Association for the Cultivation of Science, Jadavpur, Calcutta-32.

ASIT KUMAR RAY and BASUDEV DAS SARMA.

Eingegangen am 13. Juni 1955.

[1]) BJERRUM, J.: Metal ammine formation in aqueous solution. Copenhagen: P. Hasse & Son 1941.

[2]) CALVIN and WILSON: J. Amer. Chem. Soc. 1945, 2003. — MELLOR and MALLEY: Nature [London] 159, 370 (1947); 161, 430 (1948). — CALVIN and MELCHIOR: J. Amer. Chem. Soc. 1948, 3270, 3273. — ACKERMAN, PRUE and SCHWARZENBACH: Nature [London] 163, 723 (1949).

[3]) RAY and SAHA: J. Indian Chem. Soc. 1927, 670. — RAY and DUTT: J. Indian Chem. Soc. 1948, 564. — RAY and CHAKRAVARTY: J. Indian Chem. Soc. 1941, 609; 1944, 47. — RAY and GHOSH: J. Indian Chem. Soc. 1944, 144. — RAY, GHOSH and DEY: J. Indian Chem. Soc. 1950, 493. — RAY and DAS SARMA: J. Indian Chem. Soc. 1949, 147; 1950, 347; 1952, 29.

Synthesis of Several 4-Pyridylacetic Acid Hydrazides.

The chemistry of 4-pyridylacetic acid has been the subject of studies in this laboratory. Recently A. R. KATRITZKY[1]) reported the synthesis of 4-pyridylacetyl hydrazide (I). Consequently, it seems proper, at this time, to publish some of our findings regarding several condensation products of I with aldehydes.

Prolonged refluxing of hydrazine hydrate with the ethyl ester of 4-pyridylacetic acid[2]) (II) yielded I. Better yields were obtained by use of the methyl ester which was identified by means of its picrate, $C_{14}H_{12}O_9N_4$ (Mol. wt. 380·27; C calc. 44·22, found 44·34; H calc. 3·18, found 3·41; N calc. 14·73, found 14·69), m.p. 136—137°.

The hydrazones were prepared by mixing 0·01 mol I dissolved in water with 0·01 mol aldehyde dissolved in ethanol. The mixture became warm at once and the solid condensation product began to appear after a few minutes. The mixture was kept in a refrigerator for 3 hours and the hydrazone was then

collected on a filter. The compounds were recrystallized from ethyl acetate. All derivatives with a free OH-group are but slightly soluble in this and the other usual organic solvents. Our findings are in line with the observation by D. LIBERMANN *et al*[3]) who prepared analogous compounds in the isonicotinic acid series and found that the reaction goes best in aqueous alcohol without external heating. We prepared: N-(4-pyridylacetyl)-2-hydroxybenzalhydrazone, $C_{14}H_{13}O_2N_3$, (Mol. wt. 255·23; C calc. 65·87, found 65·59; H calc. 5·13, found 5·31; N calc. 16·46, found 16·46), colorless leaflets, m.p. 197·5—199°; N-(4-pyridylacetyl)-cinnamalhydrazone, $C_{16}H_{15}ON_3$ (Mol. wt. 265·30; C calc. 72·43, found 73·28; H calc. 5·70, found 5·74; N calc. 15·84, found 15·58), yellow-green leaflets, m.p. 177·5 to 179°; N-(4-pyridylacetyl)-hydrocinnamalhydrazone, $C_{16}H_{17}ON_3$ (Mol. wt. 267·32; C calc. 71·88, found 71·95; H calc. 6·41, found 6·63; N calc. 15·72, found 15·59), m.p. 128—130·5°; N-(4-pyridylacetyl)-3-methoxy-4-hydroxybenzalhydrazone, $C_{15}H_{15}O_3N_3$ (Mol. wt. 285·29, C calc. 63·15, found 62·81; H calc. 5·30, found 5·40; N calc. 14·73, found 14·85), colorless tiny crystals, m.p. 218—221°; N-(4-pyridylacetyl)-4-methoxybenzalhydrazone, $C_{15}H_{15}O_2N_3$ (Mol. wt. 269·29; C cal. 66·88, found 66·76; H calc. 5·62, found 5·77; N calc. 15·60, found 15·88), colorless leaflets m.p. 163—164°; N-(4-pyridylacetyl)-2-chlorobenzalhydrazone, $C_{14}H_{12}ON_3Cl$ (Mol. wt. 273·72; C calc. 61·43, found 61·23; H calc. 4·42, found 4·83; N calc. 15·35 found 15·16), colorless needles, m.p. 192—194°.

Phenylhydrazine reacts similarly with II to give N-4-pyridylacetyl-N′-phenylhydrazine, $C_{13}H_{13}ON_3$ (Mol. wt. 227·26; C calc. 68·70, found 68·63; H calc. 5·77, found 5·92; N calc. 18·49, found 18·63), colorless needles, m.p. 178—180°.

A later report will deal in more detail with our experiments and with the tuberculostatic properties of these new compounds.

University of Cincinnati, Department of Chemistry, Cincinnati, 21, Ohio, U.S.A.

HANS ZIMMER and DONALD K. GEORGE.

Eingegangen am 7. Juni 1955.

[1]) KATRITZKY, A. R.: J. Chem. Soc. [London] **1954**, 4038.
[2]) HEY, J. W., and J. P. WIBAUT: Rec. Trav. chim. Pays-Bas **72**, 522 (1953).
[3]) LIBERMANN, D., N. RIST, F. GRUMBACH, M. MOYEUX, B. GAUTHIER, A. ROUAIX, J. MAILLARD, J. HIMBERT and S. CALS: Bull. Soc. chim. France **1954**, 1430.

Ein Ninhydrinreagenz für quantitative Aminosäurebestimmungen auf Papierchromatogrammen.

Die Vielzahl der für quantitative Auswertung der Ninhydrinfärbung von Aminosäurechromatogrammen angegebenen Arbeitsmethoden bildet einen Hinweis auf die diesem Verfahren noch immer anhaftenden Mängel. So weisen GRASSMANN, HANNIG und PLÖCKL[1]) auf die Unstabilität des bei der Ninhydrinreaktion entstehenden Farbstoffs hin. Wir vermeiden diese Schwierigkeit, indem wir unserem Ninhydrinreagenz von vornherein Cadmiumchlorid zusetzen. Dadurch wird der entstehende Farbstoff gewissermaßen in statu nascendi in die Metallkomplexverbindung übergeführt. Bereits KAWERAU und WIELAND[2]) haben für solche Metallkomplexe eine hohe Stabilität nachgewiesen. Die Hemmung der Farbstoffbildung durch anwesende Metallionen fällt bei genügend kleiner Cadmiumkonzentration nicht mehr ins Gewicht. Weiterhin ist zu beachten, daß bei zu geringer Ninhydrinkonzentration im Reagenz die Ausfärbung konstanter Aminosäuremengen von ihrer Konzentration je cm^2 Papier abhängt. Durch Erhöhung der Ninhydrinkonzentration wird diese Konzentrationsabhängigkeit unterdrückt. Vorteilhaft für die Reproduzierbarkeit ist ferner die Farbstoffbildung bei Zimmertemperatur statt bei erhöhter Temperatur.

Bewährt hat sich folgendes Reagenz: 75 mg $CdCl_2$ + 6 cm^3 Wasser + 0,3 cm^3 Eisessig + 100 cm^3 Aceton + 2 g Ninhydrin. Das Zusammenfügen der Komponenten erfolgt in der angegebenen Reihenfolge. Das Reagenz ist haltbar, bekommt aber im Laufe der Zeit einen leichten rosa Schimmer. Daher sollte lieber frisch angesetztes Reagenz für quantitative Bestimmung benutzt werden.

Die Papierchromatogramme, mit bis zu $2 \cdot 10^{-7}$ Mol Aminosäure/cm^2 Papier, werden durch das Reagenz gezogen und bei Zimmertemperatur hängen gelassen. Die Farbstoffbildung setzt bereits nach wenigen Minuten ein. Sie erfolgt bei den einzelnen Aminosäuren zwar mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, nach 24 Std sind jedoch alle Aminosäuren maximal ausgefärbt. Der Farbstoff wird mit Methanol extrahiert und kolorimetriert. Die Färbung läßt sich auch direkt auf dem transparent gemachten Papier auswerten[3]). Absorptionsmaximum bei allen Aminosäuren, mit Ausnahme von Prolin und Oxyprolin, bei 509 mμ. Die molaren Extinktionskoeffizienten liegen zwischen 18400 (gly) und 33600 (lys) und sind für die einzelnen Aminosäuren verschieden. Das LAMBERT-BEERsche Gesetz wird streng befolgt.

Mit dem angegebenen Reagenz ließen sich auf Ringchromatogrammen getrennte Aminosäuren mit sehr gutem Erfolg quantitativ bestimmen. Weitere Einzelheiten des Verfahrens sollen einer späteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben.

Hauptlaboratorium der Schering A.G., Berlin-West.

JEAN BARROLLIER.

Eingegangen am 26. Mai 1955.

[1]) GRASSMANN, W., K. HANNIG u. M. PLÖCKL: Hoppe-Seylers Z. **299**, 258 (1955).
[2]) KAWERAU, E., u. TH. WIELAND: Nature [London] **168**, 77 (1951).
[3]) BARROLLIER, J.: Naturwiss. **42**, 126 (1955).

Iodoxine as a New Analytical Reagent.

Iodoxine (5,7-Diiodo-8-hydroxyquinoline)[1]) like Chloroxine (5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline)[2]) and Bromoxine (5,7-dibromo-8-hydroxyquinoline)[3]) has been found to react with different metallic ions in solution giving characteristic colours and precipitates. Iodoxine possesses the same reactive grouping as 8-Hydroxyquinoline (Oxine)[4]) and exhibits many of the analytical characteristics of the latter. Consequently a large number of metallic ions have been found to be estimated or detected by the use of this new reagent. The precipitates and colour reactions of this new reagent with various metallic ions have been fully investigated. The reagent (m.p. 208°), Iodoxine, is insoluble in water and only sparingly soluble in alcohol, ether, acetone, and chloroform. The iodoxine, however, is fairly soluble in pyridine and dioxane. Dioxane solution of the reagent (1—2 per cent) was therefore used in this course of investigation. A number of metallic ions obtainable in aqueous-dioxane solution were examined and the results are summarised in the following. Pyridine solution of the reagent behaves similarly.

The colours or precipitates for the different ions are: Cu^{++} greenish-yellow ppt., Ni^{++} red-brown ppt., Co^{++} chocolate-brown ppt., Fe^{+++} greenish-grey ppt., UO_2^{++} orange-red ppt., Pd^{++} and Th^{++++} orange-yellow ppt., Zr^{++++} cream-yellow ppt., Ti^{++++} pink-yellow ppt., VO_3^- light yellow ppt., Pb^{++} yellow ppt.

The reagent has been found to react quantitatively with copper, nickel, iron, zirconium, thorium, uranium, vanadium and titanium at different p_H values. A precipitate is obtained with a solution containing 0·4 mg. of ferric iron in 200 ml. and with solution of zirconium, thorium, uranium and copper containing only 0·2 mg. of the ions in 200 ml. The precipitates of copper could be weighed directly after drying to constant weight at 110—120°. The reagent has also been found to react with very small amounts of iron and uranium to give characteristic colours, and is thus suitable for the colorimetric determination of iron and uranium. An aqueous solution of the reagent can not be used for the colorimetric determination of iron or uranium due to the insolubility of the reagent in water. An intense green colour is developed by the addition of a dioxane or pyridine solution of the iodoxine to a very dilute ferric salt solution, followed by the addition of a few ml. of dioxane or pyridine. The maximum absorption lies below 400 mμ; but as the reagent also shows an absorption below 360 mμ, measurements were made at 380 mμ. Uranium also gives a strong orange-red colour with this reagent in presence of dioxane or pyridine. The maximum absorption of the uranyl complex in dioxane also lies below 400 mμ; but with pyridine solution of the reagent, the maximum absorption is at 400 mμ. This reagent may be used advantageously in the colorimetric determination of iron and uranium, since the ferric and uranyl complexes are soluble in chloroform, carbon tetrachloride, benzene and carbon disulfide. Thus, small quantities of iron and uranium may be extracted from aqueous solution and the sensitivity of the reaction increased. The depth of colours in these reactions has been found to be proportional to the concentration of the metallic ions and consequently is well suited for the colorimetric determination of these ions. The colours are found to be stable and remain unchanged even on long standing. But

the intensity of the colours is variable with the hydrogen ion concentration of the solutions and only suitable for measurements over a definite p_H range.

Further investigations, including the gravimetric estimations of copper, nickel, iron, uranium, thorium, zirconium, titanium and vanadium and their separation from each other and the colorimetry with solvent extraction are in progress. Details of the methods will be published elsewhere in due course.

Our sincere thanks are due to Professor P. RÂY of this department for his helpful suggestion and interest.

Department of Inorganic Chemistry, Indian Association for the Cultivation of Science, Calcutta-32, India.

AJIT KUMAR MUKHERJEE and BIRESWAR BANERJEE.

Eingegangen am 3. Juni 1955.

[1]) PAPESH, V., and R. BURTNER: J. Amer. Chem. Soc. **58**, 1314 (1936).

[2]) FRESENIUS, N.: Z. analyt. Chem. **96**, 433 (1934). — BERG, R.: Z. anorg. allg. Chem. **204**, 208 (1932).

[3]) BERG, R., and H. KÜSTENMACHER: Z. anorg. allg. Chem. **204**, 215 (1932). — ISHIMARU, S.: J. Chem. Soc. Japan **55**, 201 (1934).

[4]) HAHN, F.: Z. angew. Chem. **39**, 1198 (1926). — BERG, R.: J. prakt. Chem. **115**, 178 (1927). — FLECK, H. R.: Analyst **58**, 388 (1933).

Diphenic Acid as an Analytical Reagent for Thorium.

The experimental work embodied in this report is the application of a new organic reagent, diphenic acid (2,2'-biphenyl dicarboxylic acid) to the gravimetric determination of small amounts of thorium. The reagent can be easily prepared from diazotised anthranilic acid by treatment with cupraammonia-sulphite reducing agent[1]). The method is based on the fact that thorium forms a voluminous precipitate with the reagent which settles quickly, even without the presence of ammonium acetate as electrolyte. The thorium precipitate being quantitative, stoichiometric in composition, and insoluble in water, can be directly weighed as $Th(C_{14}H_8O_4)_2$ when thorium is being determined in pure solutions and in the presence of added co-solutes. The direct weighing technique is also being applied to samples of MONAZITE SANDS and industrial wastes like worn-out gas mantles, tungsten filaments etc. Thorium can be precipitated from hot solutions, neutralised to congo red by the free acid alone, although the presence of a little ammonium acetate brings down the precipitate even in the cold. Since the metal is not precipitated in the acid medium, whereas zirconium does so, thorium has been separated from zirconium by precipitating the latter below p_H 2, making their codeterminations possible. Thorium has also been determined by igniting the precipitate to thoria. The possibility of direct weighing of the zirconium precipitate is also being investigated. Thorium can be separated from a large amount of cerite earth and uranium. Only a few metals like Fe(ic), Ce(ic), Hg(ous) and Ag interfere during estimation with the reagent. The interference of ferric iron can be removed by adding ascorbic acid[2]),[3]) prior to the estimation of thorium and the metal then can be precipitated by the ammonium salt of the reagent. A number of ions like Ca, Ba, Fe(ous), Ti, Cr, Al, Cu, Mn, Co, Ni, Mg, Pb(ous), Sn(ous), Hg(ic) and Pd do not interfere in the estimation. An attempt is being made to prepare diphenic hydroxamic acid from the methyl ester of the reagent, whose analytical behaviour will be studied thoroughly. The details of the work will be published elsewhere.

The author thanks Dr. A. K. MUKHERJEE, Indian Association for the Cultivation of Science, Calcutta, for his valuable suggestions and kind interest in the work and Dr. A. K. GHOSAL, Principal, Darjeeling Government College, for giving laboratory facilities.

Chemical Laboratories, Darjeeling Government College, Darjeeling (India).

GURUPADA BANERJEE.

Eingegangen am 10. Juni 1955.

[1]) Organic synthesis: Collective, vol. I, p. 22. 1941.

[2]) BANERJEE, G.: Direct complexometric titration of thorium with versene using SPADNS. Analyt. Chim. Acta (in press).

[3]) BANERJEE, G.: Direct complexometric titration of zirconium with versene using SPADNS; Z. analyt. Chem. (in press).

Chemische Vitamin D-Bestimmung mit Zinn(II)-chlorid.

In den letzten 20 Jahren sind verschiedene Methoden zur chemischen Bestimmung des Vitamins D entwickelt worden, die jedoch hinsichtlich der Übereinstimmung mit den biologisch gefundenen Werten nicht voll befriedigen. Angeregt durch die Arbeiten von BRÜGGEMANN, KRAUSS und TIEWS[1]), haben wir mehrere Metallhalogenide (unter anderem $ZnCl_2$, $HgCl_2$, $PbCl_2$, $BiCl_3$) auf ihre Verwendbarkeit zur chemischen Vitamin D-Bestimmung geprüft und im Zinnchlorür ein brauchbares Reagenz gefunden. $SnCl_2$, in Acetylchlorid gelöst, läßt in reinen Lösungen ($CHCl_3$) von Vitamin D_2 und D_3 eine gelbe, bei bestrahlten Präparaten eine rötliche Färbung, die jedoch die Meßergebnisse nicht beeinträchtigt, entstehen. Im Gegensatz zum $SbCl_3$-Reagenz wird ein Maximum der Extinktion erreicht. Vitamin A reagiert unter Blaufärbung und muß chromatographisch abgetrennt werden. Cholesterin, 7-Dehydrocholesterin und Ergosterin stören unter Einhaltung bestimmter Bedingungen nicht; deshalb ist eine vorherige Ausfällung mit Digitonin nicht notwendig. Das Verhalten von Tachysterin und anderen Sterinen muß noch eingehend untersucht werden. Nach den bisherigen Ergebnissen besteht eine gute Übereinstimmung mit den biologischen Testergebnissen.

Kurze Beschreibung der Methode. Man gibt 0,1 g $SnCl_2$ p.a. in ein Reagenzglas mit eingeschliffenem Stopfen (16 × 160 mm), fügt 10 cm³ frisch dest. Acetylchlorid p.a. hinzu, schüttelt 1 min, läßt 1 min stehen und filtriert durch ein Faltenfilter vom ungelösten Rückstand ab. Das Reagenz muß klar sein und darf keine Verfärbung zeigen. — 2 cm³ der chloroformischen Vitamin D- bzw. Testlösung werden ebenfalls in ein Reagenzglas mit eingeschliffenem Stopfen pipettiert, mit 1 cm³ des $SnCl_2$-Reagenzes versetzt und leicht geschüttelt. Nach $2^1/_2$ min wird die Meßlösung in eine 1 cm-Küvette übergeführt, so daß diese zu $^3/_4$ gefüllt ist. Wegen der starken Nebelbildung des Acetylchlorids muß ein Deckglas auf die Küvette gelegt werden. Das Maximum der Extinktion wird nach 3 min erreicht und bleibt bei reinen Lösungen etwa 6 min konstant, während dann ein allmählicher Extinktionsabfall eintritt. Die Vergleichslösung bei der Messung besteht aus 2 cm³ Chloroform und 1 cm³ $SnCl_2$-Reagenz. Bei stark gefärbten Testlösungen wendet man für die Vergleichslösung 2 cm³ der Testlösung und 1 cm³ Acetylchlorid an. Die Messung erfolgt 3 min nach Zugabe des Reagenzes im PULFRICH-Photometer mit Filter S 50.

Zur Aufstellung der Eichkurve verwendeten wir reines kristallines Vitamin D_2 (Jenapharm) in chloroformischer Lösung, wobei sich mit frisch hergestelltem $SnCl_2$-Reagenz und unter gleichen Temperaturbedingungen keine Abweichungen in der Extinktion ergaben. Die Eichkurve bildet eine Gerade. Bestrahlte Hefen werden nach BRUCHMANN[2]) mit 2,5%iger KOH in 90%igem Alkohol durch 25 min Kochen extrahiert und bestrahlte ölige Präparate während 15 min mit 2 n alkoholischer KOH verseift. Bei beiden Aufschlüssen ist Stickstoffatmosphäre erforderlich. Bei Anwesenheit von Vitamin A wird dieses, je nach Gehalt, mit einer 6 bis 10 cm langen und 1,2 cm breiten Säule von aktiviertem Bentonit abgetrennt.

Einige Beispiele mögen die gute Übereinstimmung zwischen den biologisch (prophyl. Rattentest) und den chemisch gefundenen Werten erläutern:

Vilakmin (Vitamin D_3 in Milcheiweiß-Bindung): biol. 400000, chem. 396880 IE/g;

2%ige Ergosterin-Lösung in Mohnöl, viermal bestrahlt: biol. 68000, chem. 71800 IE/g;

viermal bestrahlte Hefe: biol. 4000, chem. 3920 IE/g;

sechsmal bestrahltes 7-Dehydrocholesterin, in Lebertran gelöst: biol. wirkungslos, chem. keine Färbung;

D-Citretten (JOH. A. BENCKISER): biol. 124 IE/Tabl., chem. 132 IE/Tabl.

Über Bestimmungen in Lebertran berichten wir später.

Der wesentliche Vorteil dieser neuen Bestimmungsmethode ist die Tatsache, daß bei Anwendung von frisch hergestelltem $SnCl_2$-Reagenz keine Digitoninfällung der störenden Sterine erforderlich ist. Dies bedeutet eine erhebliche Einsparung an Zeit, Material und Kosten und erhöht gleichzeitig die Genauigkeit der Bestimmung.

Über die Einzelheiten unserer Arbeiten werden wir später in der Zeitschrift „Vitamine und Hormone" (Leipzig) berichten.

Potsdam-Rehbrücke, Anstalt für Vitaminforschung und Vitaminprüfung.

HANS TSCHAPKE und HANS PLESSING.

Eingegangen am 31. Mai 1955.

[1]) BRÜGGEMANN, J., W. KRAUSS u. J. TIEWS: Chem. Ber. **85**, 315 (1952). — Z. analyt. Chem. **135**, 241 (1952).

[2]) BRUCHMANN, E. E.: Branntweinwirtschaft **75**, 458, 481 (1953).

Der B-Vitamin-Bedarf der Chrysophyceen „Ochromonas danica nom. provis. PRINGSHEIM" und „Ochromonas malhamensis PRINGSHEIM".

PRINGSHEIM beschrieb 1952 die Förderung des Wachstums von Ochromonas malhamensis durch Leberextrakte und dachte dabei insbesondere an eine Wachstumsstimulierung durch Vitamin B_{12}[1]. HUTNER und Mitarbeiter[2] berichteten dann, daß die beiden Ochromonas-Stämme „Ochromonas malhamensis PRINGSHEIM" und „Poteriochromonas stipitata SCHERFFEL" die Vitamine B_{12}, B_1 und Biotin als Wuchsstoffe benötigen. Im Rahmen unserer Bemühungen, die weit verbreiteten, aber fast nie absolut spezifischen und wenig empfindlichen Bakterien- (insbesondere die Lactobazillen-) Wachstumsteste zur mikrobiologischen Vitamin- und Aminosäurebestimmung durch Flagellatenwachstumsteste zu ersetzen, wurden für die B-Vitamine Thiamin und Biotin mikrobiologische Bestimmungsmethoden mit der Neuisolierung „Ochromonas danica nom. provis. PRINGSHEIM" und mit „Ochromonas malhamensis PRINGSHEIM" als Testorganismen entwickelt, die den anderen

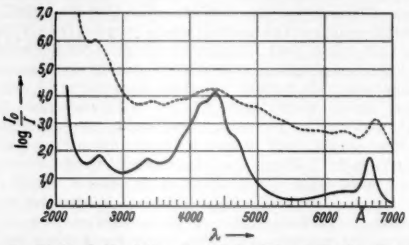


Fig. 1. $\log(I_0/I)$ als Funktion der Wellenlänge λ für den Flagellaten „Ochromonas malhamensis PRINGSHEIM". Gemessen im BECKMAN-Quarz-Spektrophotometer. ——— Absorptionsspektrum des Methanolextraktes aus 10 ml Kultur; $d = 10{,}0$ mm (Maxima: 2650, 3360, 4180, *4370*, 4650 und *6650* Å). --------- Lichtdurchlässigkeit der lebenden Zellsuspension; $d = 10{,}0$ mm (Maxima: 2600, 3400, 3875, *4370*, 5000, 5800, 6250 und *6750* Å).

beschriebenen Bestimmungsmethoden an Empfindlichkeit überlegen sind. Die bisher erforderlichen, schwer reproduzierbaren und zeitraubenden Methoden der Extraktion und enzymatischen oder Säurehydrolyse des biologischen Untersuchungsmaterials zur Freisetzung der gebundenen Vitamine erübrigen sich infolge der resorptiv-phagotrophen Ernährungsweise der mit kohlenhydrat-, fett- und eiweißspaltenden Enzymen ausgestatteten photosynthetisierenden Flagellaten, die somit den höheren Wirbeltieren hinsichtlich ihrer Verdauungsphysiologie ähneln. Während die Chrysomonaden „Ochromonas malhamensis PRINGSHEIM" bzw. „LEWIN" unter unseren Inkubationsbedingungen in einem Großraum-Photothermostaten eine Testdauer von 10 bis 14 Tagen erforderlich machen[3], [4b]), benötigt die von Herrn Professor PRINGSHEIM (Göttingen) neuisolierte[5]) und uns im Sommer 1954 freundlicherweise überlassene Chrysophyceen-Art „Ochromonas danica nom. provis. PRINGSHEIM" eine wesentlich kürzere Inkubationszeit von 3 bis 5 Tagen für maximales Wachstum. Einzelheiten der Methodik, Spezifitätsteste und Anwendbarkeit werden Gegenstand einer ausführlicheren Publikation sein.

In Fig. 1 sind die Lichtdurchlässigkeitskurve einer lebenden sepiabraunen Zellsuspension der „Ochromonas malhamensis PRINGSHEIM" sowie das Absorptionsspektrum eines daraus gewonnenen grünen Methanolextraktes, das etwa einem Chlorophyll a + b-Spektrum entspricht, dargestellt. Bei der „Ochromonas danica" ist das Absorptionsmaximum der olivgrünen bis sepiafarbenen Zellsuspension und des grünen Methanolextraktes von 4370 nach 4190 bis 4200 Å verschoben. Demnach eignet sich für beide Ochromonas-Arten die Messung der Lichtdurchlässigkeit der lebenden Zellsuspension bzw. die Bestimmung der Extinktion des Methanolextraktes im Hg-Elektrophotometer mit dem Filter 436 nm[4a]) als empfindliche Auswertemethode bei der mikrobiologischen Thiamin- bzw. Biotinbestimmung. Die für die Wachstumskurven der beiden Protozoen in Abhängigkeit von der B-Vitamin-Konzentration charakteristischen Werte, die von der Zusammensetzung des Basalmediums abhängig sind, sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Aus unseren Untersuchungen müssen wir schließen, daß Ochromonas danica nur die B-Vitamine Thiamin und Biotin benötigt, da sie über mehr als 20 Passagen (3 bis 5tägig) in einem fast B_{12}-freien Medium (12 m$\mu\gamma$ B_{12}/ml) maximale Zellvermehrung und Pigmentierung zeigte. Eine B_{12}-Biosynthese

Tabelle 1.

	Ochr. danica		Ochr. malhamensis	
	Biotin*)	Thiamin*)	Biotin*)	Thiamin*)
Empfindlichkeit	0,001	0,01—0,02	0,001	0,1
Halbmaximales Wachstum	0,1	10—20	0,1	10—20
Maximales Wachstum . .	1—2	100	5—10	1000

*) mγ/ml

ließ sich weder durch den Nachweis einer B_{12}-Abgabe an das Medium noch durch eine intrazelluläre B_{12}-Speicherung feststellen. Der B-Vitamin-Bedarf der Chrysophyceen Ochromonas malhamensis PRINGSHEIM und Ochromonas malhamensis LEWIN bedarf noch einer weiteren Bearbeitung, da das in dem Kohlenhydrate und ein vitaminfreies säurehydrolysiertes Casein (die geprüften handelsüblichen sog. vitaminfreien Caseine eignen sich wegen ihres noch beträchtlichen Vitamingehaltes nicht) enthaltenden Medium beobachtete Wachstum nicht optimal war und bei weitem nicht das bei der Ochromonas danica gemessene Ausmaß erreichte.

Die mit den beiden Flagellaten erzielte Empfindlichkeit von 1 $\mu\gamma$ Biotin und 10 bzw. 100 $\mu\gamma$ Thiamin dürfte ausreichen, um nunmehr auch den Thiamin- und Biotinstoffwechsel mittels mikrobiologischer Bestimmungsmethoden zu analysieren. So wie mit dem EUGLENEN-Test für das Vitamin B_{12}[4b]) können auch für die B-Vitamine Thiamin und Biotin die Grundlagen einer biochemischen Diagnostik der entsprechenden Hypo- und Avitaminosen in der Human- und Veterinärmedizin erarbeitet werden.

Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, Hamburg.

H. C. HEINRICH.

Eingegangen am 17. Mai 1955.

[1]) PRINGSHEIM, E. G.: Quart. J. Microsc. Sci. **93**, 71 (1952).
[2]) HAMILTON, L. D., S. H. HUTNER u. L. PROVASOLI: Analyst **77**, 618 (1952). — HUTNER, S. H., L. PROVASOLI u. J. FILFUS: Ann. New York Acad. Sci. **56**, 852 (1953).
[3]) HEINRICH, H. C., u. L. SOMMER: Tagg. Dtsch. Ges. Physiol. Chem., Nr. 9, Kiel, 20.—22. Sept. 1954. Ref. Ber. Ges. Physiol. **172**, 158 (1955).
[4]) HEINRICH, H. C., u. H. LAHANN: (a) Z. Naturforsch. **7b**, 417 (1952); **8b**, 589 (1953). — (b) Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **6**, 126, 200 (1954).
[5]) PRINGSHEIM, E. G.: Persönliche Mitteilung, 27. Juni 1954.

Untersuchungen über die Aktivität von Serumfermenten (Diastase, Lipase, saure und alkalische Phosphatase) bei Haustieren.

Die enzymatische Ausrüstung der Organismen ist sowohl qualitativ als auch quantitativ von Klasse zu Klasse und von Art zu Art verschieden[1]). Es erschien daher vom Gesichtspunkt der vergleichenden Physiologie von Interesse, die Aktivität einiger Serumfermente bei Haustieren zu messen. Die Prüfung der Lipasewirksamkeit wurde nach RONA und MICHAELIS[2]) vorgenommen; die Diastase wurde nach SOMOGYI[3]), saure und alkalische Phosphatase nach GUTMAN und GUTMAN[4]) bzw. nach KING und ARMSTRONG[5]) gemessen. Für die Untersuchungen standen Sera von Pferden, Kälbern, Rindern, Schafen, Schweinen und Hunden zur Verfügung; die Ergebnisse sind im folgenden in Form einer Tabelle dargestellt; die Zahl der untersuchten Tiere ist in Klammern neben dem jeweiligen Mittelwert aufgeführt.

Tabelle 1.

	Lipase[a])	Diastase[b])	Saure[c]) Phosphatase	Alkalische[d]) Phosphatase
Pferd . . .	0,0269 (30)	458,6 (30)	1,3 (30)	9,0 (30)
Kalb . . .	0,0014 (15)	402,3 (15)	2,16 (30)	28,7 (30)
Rind . . .	0,0017 (15)	270,2 (15)	1,7 (30)	10,9 (30)
Schaf. . .	0,0016 (15)	249,4 (15)	1,6 (15)	17,8 (15)
Schwein .	0,0016 (30)	254,1 (25)	4,45 (30)	9,9 (30)
Hund . .	0,0071 (15)	488,4 (15)	1,8 (15)	5,7 (15)

[a]) *L*-Konstante; [b]) SOMOGYI-E.; [c]) GUTMAN-E.; [d]) KING-ARMSTRONG-E.

Es ist ersichtlich, daß die Durchschnittswerte der Fermentaktivität von Art zu Art jeweils erheblich verschieden sind und auch von den für den Menschen in der Literatur angegebenen Werten (durchschnittliche Lipasekonstante 0,005;

Amylaseaktivität 60 SOMOGYI-E.; saure Phosphatase 1—3 GUTMAN-E.; alkalische Phosphatase 3—13 KING-ARMSTRONG-E.) zum Teil wesentlich abweichen. Diese Feststellung versteht sich aus der Tatsache, daß die Serumeiweißfraktionen bekanntlich von Art zu Art Unterschiede aufweisen. Ein Zusammenhang zwischen ernährungsphysiologischen Besonderheiten bzw. unterschiedlichen Ausbildungsformen des Magen-Darmkanals und der jeweiligen Fermentaktivitäten besteht offenbar nicht; es ist anzunehmen, daß die artmäßig unterschiedlichen Werte genetisch bedingt sind. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion der Ergebnisse erfolgt andernorts.

Veterinär-Physiologisch-Chemisches Institut der Karl-Marx-Universität, Leipzig.

E. KOLB.

Eingegangen am 11. Juni 1955.

[1]) HOFFMANN-OSTENHOF, O.: Enzymologie. Wien: Springer 1954.
[2]) RONA, P., u. L. MICHAELIS: Biochem. Z. **31**, 345 (1911).
[3]) SOMOGYI, M.: J. of Biol. Chem. **125**, 399 (1938).
[4]) GUTMAN, B. A., u. E. B. GUTMAN: J. of Clin. Invest. **17**, 273 (1938).
[5]) KING, E. I., u. A. R. ARMSTRONG: Canad. Med. Assoc. J. **31**, 376 (1934).

Die vitale Fluorochromierung der Sphärosomen (Mikrosomen) mit einem aliphatisch im N substituierten Aminopyren.

Unter dem von HANSTEIN 1880 eingeführten Begriff „Mikrosomen" verstand man in der Botanik bisher die mikroskopisch sichtbaren granulaartigen Einschlüsse des Zytoplasmas außer den Mitochondrien und Plastiden in rein morphologischem Sinn. Leider sind dann von CLAUDE submikroskopische Teilchen des Plasmas als „Mikrosomen" bezeichnet worden, und in dieser Definition hat sich der Begriff in den letzten Jahren so eingebürgert, daß man, um Verwechslungen und falsche Schlußfolgerungen zu vermeiden, den alten Begriff „Mikrosomen" in der Botanik wohl fallen lassen muß. Im Anschluß an PERNER[1]) soll deshalb dafür der von DANGEARD[2]) geprägte Begriff „Sphärosomen" benutzt werden, allerdings zum Unterschied von PERNER in einem rein morphologischen Sinn.

Für das cancerogene Benzpyren und andere stark lipoidlösliche Kohlenwasserstoffe konnten GRAFFI und Mitarbeiter[3]) an chlorophyllfreien Mikroorganismen und an tierischen Zellen fluoreszenzmikroskopisch eine vitale Speicherung dieser Stoffe in granulaartigen Einschlüssen des Plasmas feststellen. Da in den meisten Fällen die Granula sich auch mit Janusgrün und Rhodamin B vital färben, schließen die Autoren, daß diese Granula mit Mitochondrien identisch sind. Nach unveröffentlichten Untersuchungen zeigen aber die Granula einiger Mikroorganismen gegenüber verschiedenen Färbemethoden sowohl das Verhalten der Sphärosomen wie das der Mitochondrien der Zellen höherer Pflanzen. Es war deshalb von Interesse, das Verhalten eines Kohlenwasserstoffes aus der Pyrengruppe an einer Pflanzenzelle zu prüfen, die eine einwandfreie Unterscheidung von Sphärosomen und Mitochondrien ermöglicht. Aus diesem Grunde wurden für die folgenden Untersuchungen neben Hefezellen als Objekt auch die Oberepidermiszellen der Schuppenblätter von *Allium cepa* herangezogen.

Der zunächst geprüfte Kohlenwasserstoff war ein aliphatisch im N substituiertes Aminopyren[4]). Diese Substanz ist gut in Alkohol, Chloroform und auch Olivenöl mit bläulichweißer Fluoreszenz löslich. Wird sie unter Aufkochen in Wasser gelöst, kann man nach dem Abkühlen nur an der ganz schwachen bläulich-weißen Fluoreszenz der im normalen Licht völlig farblosen Lösung erkennen, daß etwas Substanz in Lösung geblieben sein muß. Diese geringen, im Wasser gelösten Spuren des Aminopyrens reichen aber bereits aus, um in Hefezellen nach 10 min Färbezeit eine weißliche Granulafluoreszenz zu bedingen. In den Zwiebelzellen wird das Zytoplasma schwach weißlich diffus fluorochromiert und bei Benutzung von UG 1 als Erreger- und Euphosglas als Sperrfilter *leuchten die Sphärosomen intensiv bläulich-weiß. Die Mitochondrien bleiben ohne Fluoreszenz.* Die Beobachtung erfolgte immer mit einem geraden monokularen Tubus, da in monokularen und erst recht in binokularen Schrägtuben die Prismensätze zuviel Licht absorbieren.

Entsprechend der starken Lipophilie der Kohlenwasserstoffe wird also das Aminopyren in den Oberepidermiszellen der Zwiebel nur in den Sphärosomen gespeichert. In den physiologisch sich ganz anders verhaltenden Unterepidermiszellen kann nur in den Cuttin-Körnchen — besonders über den Antiklinen — eine Speicherung beobachtet werden. Die Zellen mit guter Sphärosomenfluoreszenz zeigen eine lebhafte Plasmaströmung. Nach einem Vaselineabschluß der mikroskopischen Präparate bleiben die Zellen mehrere Tage am Leben, so daß es sich bei der Fluorochromierung um einen völlig vitalen Vorgang handelt. Es soll noch erwähnt werden, daß auch die Sphärosomen in den toten Wundrandzellen fluorochromiert werden.

Weitere Untersuchungen mit anderen, darunter auch cancerogenen Kohlenwasserstoffen sind in Angriff genommen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Unterstützung der Arbeiten.

Pflanzenphysiologisches Institut der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem.

H. DRAWERT.

Eingegangen am 9. Juni 1955.

[1]) PERNER, E. S.: Ber. dtsch. bot. Ges. **65**, 52 (1952). — Protoplasma **42**, 457 (1953).
[2]) DANGEARD, P. A.: C. R. Acad. Sci. Paris **169**, 1005 (1919).
[3]) GRAFFI, A., u. H. MAAS: Arb. Staatsinst. exp. Therap. **1940**, H. 39, 21. — GRAFFI, A.: Z. Krebsforsch. **49**, 477; **50**, 196 (1940); **52**, 234 (1941).
[4]) Den Farbenfabriken Bayer, insbesondere Herrn Dr. H. HARMS danke ich auch an dieser Stelle vielmals für die Überlassung des Präparates.

Zinc in Relation to Cancer.

The analysis of fresh human venous blood from healthy adults between 20 and 60 years indicates a mean value of 6·4 ppm of zinc (stand. dev. 0·9 ppm; biol. range 4·6—8·2); cf. Fig. 1; a method was used which gave more reproducible results than previously, with a stand. rel. dev. of 5%[1]). The zinc concentration in the blood of six healthy people over the course of a year appears to be very constant (mean biol. stand. dev. 6·5%). Blood samples from cancer patients have been divided into the following groups:

aA; the sample originating from patients suffering from carcinoma;

bB; the sample originating from patients suffering from HODGKIN's and related diseases;

b; the sample originating from carcinoma patients in whom the tumours or the metastases have developed in a part of the body containing a relatively abnormal amount of zinc, such as bone (200 ppm Zn), lungs (carbonic anhydrase contains $^1/_3$% of Zn) or from leukemia cases (white blood corpuscles contain 25 times more zinc than red corpuscles). This group constitutes the exceptional cases.

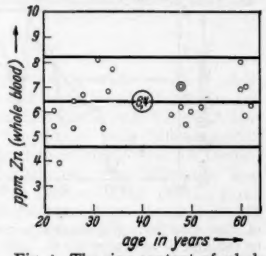


Fig. 1. The zinc content of whole blood (in ppm) of 22 healthy adults between 20 and 60 years.

The results are represented graphically in Fig. 2. The general conclusion may be drawn from these results that *the blood of cancer patients shows a decrease in the zinc concentration,* this in contradiction to earlier measurements.

It should be borne in mind that tumours themselves likewise show a decrease in the zinc concentration compared with the tissues from which they have developed. According to results taken from the literature as well as from our own measurements the zinc content of tumours is about one-third that of healthy tissue. It may thus be concluded that as regards its zinc content *blood provides a picture of the tumour itself**). It was interesting to examine the zinc level of blood during the development of the illness over the course of several years. Fig. 3 is self-explanatory. We have at our disposal large numbers of patients of both types, which will be described in detail elsewhere. Some figures determined shortly before death: 4·9, 4·7, 4·1, 5·2, 5·1, 4·5; mean 4·8 ppm Zn (all carcinoma patients between 20 and 60 years). The examination of the zinc (or zinc compounds) in the blood regulated by secretory organs, led to the analysis of these tissues. It was found that the hypophysis and possibly also the dorsolateral part of the prostate (both containing large amounts of zinc) may be of great significance in connection with variations in the zinc level in the blood.

Two modes of tumour development can be postulated: one natural, the other artificial. The natural mode of development may occur when the endocrine glands have a less developed

secretion of zinc-containing peptide; this is observed in a lower zinc level in blood. CARRUTHERS and SUNTZEFF[2]) found inter alia a decrease in the zinc content of the skin after application of methylcholanthrene and at the same time development of (artificial) skin carcinoma. It is noteworthy

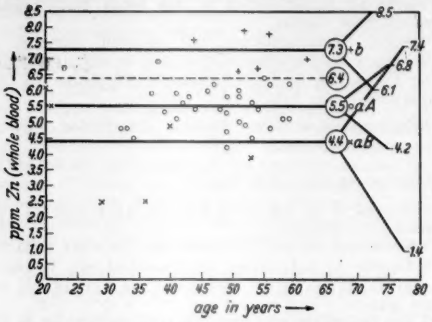


Fig. 2. The mean values of the zinc content for "normal" carcinomas (5·5 ppm) and for cases of HODGKIN's disease (4·4 ppm) are lower than the mean value for healthy adults (6·4 ppm); the value 7·3 ppm is > 6·4 ppm owing to a "Schmutzeffekt": the tumour has developed in a tissue relatively rich in zinc.

that many organic zinc binding substances are carcinogens. It is possible to consider that artificial cancers have developed, because zinc has been removed.

The work of CRUFT, MAURITZEN and STEDMAN[3]) shows that malignant cell nuclei frequently contain *less* histone (as

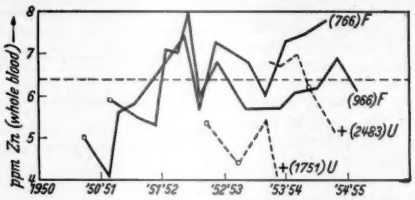


Fig. 3. Examples of favourable (*F*) and unfavourable (*U*) progress of the disorder. o Indicates a period of irradiation with X-rays or radium. + indicates death. 766. w. 51 years; carc. cervicis uteri. 966. w. 41 years; carc. portionis uteri. 2483. m. 72 years; carc. of the skin. 1751. w. 49 years; carc. mammae.

little as $^1/_7$ the normal value), which might correspond to the decrease in the *zinc* levels of both the tumour and the blood. FUJII[4]) has shown that during the prophase of the nucleus, the nucleoli contain a relatively large quantity of zinc, which moves in the metaphase to the chromosomes. Our findings seem to indicate, that in the cancer cell, either the number of nucleoli is reduced or the relative zinc complex content of these nucleoli has decreased.

Further research on the determination of zinc in the blood and in the various blood components is still in progress. We are indebted to Miss TH. LUYKX and Miss C. SCHIPPER for their accurate measurements.

Spectrochemical Dept. Philips Research Laboratories N. V. Philips' Gloeilampenfabrieken, Eindhoven-Netherlands.
N. W. H. ADDINK

Cancer subcentre. L. J. P. FRANK.

Eingegangen am 13. Mai 1955.

*) No relationship appears to exist between cancer and other inorganic elements (e.g. K, Fe, Mg, Al, Pb, Si, Cu, Mn and Ag) save only for potassium, in cases of carcinoma.

[1]) ADDINK, N. W. H.: Rec. Trav. chim. Pays-Bas **74**, 197 (1955).
[2]) CARRUTHERS, C., and V. SUNTZEFF: J. of Biol. Chem. **159**, 647 (1945).
[3]) CRUFT, H. J., C. M. MAURITZEN and E. STEDMAN: Nature [London] **174**, 580 (1954).
[4]) FUJII, T.: Nature [London] **174**, 1108 (1954).

Beobachtung eines immunisatorischen Effektes, ausgelöst von INH-resistenten Tuberkelbakterien beim Meerschweinchen.

Infiziert man jugendliche Meerschweinchen mit INH-resistenten Tuberkelbakterien (Tbb.), und zwar mit Dosen, die bei Verimpfung voll sensibler Stämme innerhalb von 8 bis 10 Wochen den Tod der Tiere an generalisierter Tuberkulose (Tbk.) herbeiführen, so zeigt sich, daß die Tiere überleben. Anfänglich kommt es wie bei den mit sensiblen Tbb. infizierten Tieren zu einer lokalen Lymphdrüsenschwellung am Infektionsort, die lange Zeit bestehen bleibt. Bei gleich behandelten Paralleltieren, die 4 bzw. 6 Monate post infect. getötet wurden, können keine tuberkulösen Veränderungen der inneren Organe festgestellt werden. Meist bleiben auch die aus den Organen angesetzten Tbb.-Kulturen steril. Hingegen erhält man aus den regionalen, zum Teil verkästen Lymphdrüsen positive Kulturergebnisse. Im Sensibilitätstest erweisen sich diese Tbb. als INH-resistent. In der Zeitspanne zwischen dem 1. und 4. Monat post infect. erfolgt eine Generalisation, die jedoch selbst bei hoher Infektionsdosis nicht den Tod der Tiere bewirkt. Die in dieser Zeit beobachteten tuberkulösen Organveränderungen bilden sich völlig zurück[1]). Man nimmt an, daß dieser anormale Verlauf der Meerschweinchen-Tbk. durch eine Virulenzabschwächung der INH-resistenten Tbb. bedingt ist[1]), [2]).

Es erschien von Interesse zu prüfen, wie sich die mit INH-resistenten Tbb. infizierten Meerschweinchen gegenüber einer Superinfektion (S.I.) mit vollvirulenten Tbb. verhalten. 4 Tiere, aus einer Versuchsserie von 1952/53, die seinerzeit mit INH-resistenten Tbb. (0,8 mg) infiziert worden waren (inzwischen auf durchschnittlich 950 g herangewachsen), wurden im Dezember 1954 mit etwa 50 γ eines hochvirulenten Tbb.-Stammes in die Inguinallymphdrüse (I.L.D.) nachinfiziert. Allgemeinbefinden und Freßlust der Tiere erschien in den ersten Wochen nach der S.I. beeinträchtigt. Die vor der S.I. flach erbsengroße I.L.D. vergrößerte sich und war nach 14 Tagen als derber bohnengroßer Knoten tastbar. Gleichzeitig kam es an der Stelle der Tuberkulinprobe, die vor der S.I. mit schwach positivem Ergebnis gemacht wurde, zu einer starken Hautreaktion, die erst nach 5 bis 6 Wochen langsam abklang. Die weitere Beobachtung der Tiere ließ keine Abweichung von ihrem früheren Verhalten erkennen. Die I.L.D. wurden von der 14. Woche p.i. langsam kleiner und sind nun nach über 23 Wochen etwa kirschkerngroß. Äußere Anzeichen für eine progrediente Tbk. sind nicht vorhanden. Ein mit dem gleichen Tbb.-Stamm in gleicher Dosierung infiziertes Kontrolltier von 350 g starb nach 74 Tagen an generalisierter Tbk. Es ist noch zu prüfen, wie sich gleich alte Kontrolltiere bei gleichem Infektionsmodus verhalten. — Der Versuchsverlauf läßt vermuten, daß die Infektion mit INH-resistenten Tbb. im Meerschweinchen eine Schutzwirkung gegen die S.I. mit virulenten Tbb. auslöst.

Zu gegebener Zeit wird über das Ergebnis der pathologischen Untersuchung berichtet werden. Differenziertere Versuchsserien an umfangreicherem Material sind im Gange.

Medizinisch-Bakteriologisches Laboratorium des Staatlichen Tbc-Krankenhauses, Gauting (Chefarzt: Dr. H. TUCZEK).
M. SAUPE.

Eingegangen am 31. Mai 1955.

[1]) MEISSNER, G.: Beitr. Klin. Tbk. **113**, 62 (1955).
[2]) TUCZEK, H., u. M. SAUPE: Münch. med. Wschr. **1952**, 1307. — MEISSNER, G.: Beitr. Klin. Tbk. **110**, 219 (1953), 538 (1954). — STEENKEN jr. W., u. E. WOLINSKY: Amer. Rev. Tubercul. **68**, 548 (1953). — MIDDLEBROOK, G., u. M. L. COHN: Science [Lancaster, Pa.] **118**, 297 (1953).

Fate of a Rat Transplant Tumour.

The following observations may be of interest to workers concerned with the propagation of animal tumours or with the influence of microorganisms on tumour growth. In May 1954 a dibenzanthracene-induced rat sarcoma (known as Rd/3) was imported from the University Field Laboratories, Sheffield University. Rd/3 was induced in Wistar strain rats in 1935 by subcutaneous injection of 1,2,5,6-dibenzantracene in lard and it has been maintained in Sheffield since then by transplantation. Usually it forms a large fairly solid growth 14 to 21 days after subcutaneous implantation in the rat's flank. The percentage of takes is high.

In the present work, each rat (male or female albino) was inoculated with 0·05 to 0·1 ml. of tumour mince. Generally not more than 6 rats were used per passage. At the first 2 passages the tumour grew normally but the growth rate declined during the 3rd and 4th passages. At the 6th passage normal growth rate was resumed and transplantation was carried out successfully up to the 17th passage (22. 12. 54; 4 male rats). Growth was now so poor that it was necessary to pool tissue from the very small necrotic tumours for the 18th passage in 4 male rats on 6. 1. 55. By 13. 1. 55 it was evident that the

growths were regressing and at this time 4 female rats were inoculated. Four days later each animal had a firm nodule (~1·5 to 2·5 cm. diameter) but on the 5th day it was noted that each growth had broken through the skin and was discharging pus. The same course of events was followed up to the 21st and final passage (25. 1. 55; 2 female rats). After discharge of pus, the growths disappeared, the wounds healed and one month later the rats were tumour-free.

I am greatly indebted to Dr. R. R. GILLIES of the Department of Bacteriology who examined 4 specimens of pus from "tumours" of the 19th and 20th passages. He isolated two organisms from each specimen and identified them as Salmonella enteritidis and Proteus morganii.

It is the writer's opinion (although direct experimental evidence is lacking) that the contaminating microorganisms may have played some part in the destruction of the tumour on or about the 17th or 18th passage.

Department of Biochemistry, University of Edinburgh.

W. J. P. NEISH.

Eingegangen am 20. Juni 1955.

Versuche zur Klärung des Mechanismus der Leukämiebildung nach Injektion von zellfreien Tumorfiltraten*).

Die Leukämien, die wir mit zellfreien Filtraten verschiedener Mäusesarkome sowie des Asciteskarzinoms der Maus erzielen konnten[1],[2]), wenn wir die Filtrate den Neugeborenen injizierten, ließen in bezug auf die Ätiologie und den Wirkungsmechanismus der Filtrate verschiedene Deutungsmöglichkeiten zu. Nach sicherem Ausschluß der Mitwirkung einzelner Zellen, speziell durch doppelte Filtration kamen vor allem zwei Möglichkeiten in Betracht[1]).

1. Ein subzelluläres Tumoragens ohne Berücksichtigung der Frage, ob es sich dabei um ein exogenes Virus oder ein endogenes virusartiges Element (Mikrosomen, Mitochondrien-Anteile bzw. andere Nukleoproteide mit Matrizenfunktion) handelt. — 2. Eine Schädigung bzw. Alteration des Organismus, durch die reaktive Bedingungen geschaffen werden, welche eine stark erhöhte Leukämiequote bei den Tieren nach einer längeren Latenzzeit hervorrufen.

Dabei ist zu bedenken, daß die für eine neugeborene Maus immerhin erhebliche Eiweißmenge (1 bis 2 mg pro Impfdosis) durchaus in der Lage sein kann, langanhaltende immunologische, fermentative oder hormonale Störungen auszulösen, die in letzter Instanz, gleichsam indirekt, zu einer Leukämie führen. Im Falle einer relativ unspezifischen reinen Eiweißwirkung als auslösender Faktor der Leukämie wäre zu erwarten, daß auch Extrakte aus nicht geschwulstmäßigen Geweben homologer und heterologer Herkunft sowie heterologe Tumorextrakte den gleichen Effekt zeigen.

Zur Entscheidung dieser Fragen wurden von uns Filtrate aus verschiedenen, vor allem embryonalen Normalgeweben und einigen Rattentumoren, die wir in der gleichen Weise wie die leukämieerzeugenden Mäusetumoren aufarbeiteten[1],[2]), neugeborenen Mäusen unseres AGNES-BLUHM-Inzuchtstammes injiziert. Über diese ziemlich umfangreichen Versuche, die nunmehr über 7 Monate laufen und damit die mittlere Latenzzeit unserer mit Sa I und Sa II sowie mit dem Asciteskarzinom der Maus behandelten Tiere überschritten haben, soll nachfolgend ein kurzer vorläufiger Bericht erstattet werden.

Die einmalig den Neugeborenen applizierte Filtratdosis war zum Teil die gleiche, zum Teil sogar maximal das 25fache der Filtratmenge, die speziell bei den Mäusesarkomen I und II zur Leukämiebildung ausreichte (0,02 cm³). Die bisherigen Resultate dieser Versuchsserien (Tabelle 1, I—III) sind nebenstehend dem Leukämievorkommen bei unbehandelten Kontrolltieren des gleichen Stammes sowie den Ergebnissen mit zellfreien Filtraten aus Mäusetumoren, die in unseren Versuchen positive Resultate zeitigten, gegenübergestellt (Tabelle 1, IV).

Trotz der durchwegs höheren Dosierung konnte bisher mit keinem der Extrakte aus Normalgeweben, noch mit heterologen Seren oder Filtraten aus heterologen Tumoren, eine den angeführten Mäusetumoren entsprechende Steigerung der Leukämiequote beobachtet werden. Speziell bei Anwendung von Kaninchen-Serum und Mäuseembryonal-Filtrat waren bei einigen Tieren etwas vergrößerte Lymphknoten und Milz nachweisbar, die jedoch keinesfalls als Leukämie, bestenfalls als Intermediärstadium der Leukämiebildung angesprochen werden konnten. Eine Ausnahme bildeten zwei Fälle nach Injektion von Mäuseembryonal-Filtraten, bei denen auch auf Grund der mikroskopischen Untersuchung des Blutes und der Leber ein hochgradiger Leukämieverdacht vorhanden war. Zu erwähnen ist noch der nach Injektion von Kaninchen-Serum aufgetretene bilaterale Halsdrüsentumor, bei dem es sich um ein Sarkom handelt. Derartige Tumoren konnten wir bei unbehandelten Tieren unseres Stammes niemals beobachten.

Tabelle 1. *Wirkung der verimpften Substrate.*
(I—III vergrößerte Lymphdrüsen bzw. Milz; IV Leukämien.)

Verimpftes Substrat	Dosis (cm³)	Tierzahl*) (nach 6 Monaten)	
I. Filtrat aus Embryonalgewebe:			
Mäuse-Embryonalbrei . . .	0,1—0,4	52	*6*
Hühner-Embryonalbrei . .	0,1—0,3	57	—
Ratten-Embryonalbrei . . .	0,3—0,5	22	*1*
II. Filtrat aus Rattentumoren:			
JENSEN-Sarkom	0,1	91	—
WALKER-Karzinom	0,1	79	*2*
III. Artfremde Seren:			
Kaninchen-Serum	0,1—0,3	46	*5 + 1*†)
Rinder-Serum	0,1	13	—
		360	*14 ~ 4 %*
IV. Filtrat aus:			
Mäuse-Sarkom I + II	0,02—0,1	114	*55 = 48 %*
Ascites-Karzinom	0,1—0,2	68	*22 = 32 %*
Unbehandelte Kontrolltiere . . .		473	*5 = < 2 %*

*) Zahl der nach 6 Monaten überlebenden Tiere; dahinter (kursiv) bei I, II und III Zahl der Fälle mit vergrößerter Lymphdrüse bzw. Milz, bei IV Zahl der makroskopisch und mikroskopisch gesicherten Leukämien.
†) Ein bilateraler Halsdrüsentumor.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß Filtrate aus Normalgeweben und heterologen Tumoren im Hinblick auf die Erzeugung von Leukämien im Vergleich zur hohen Leukämiequote nach Injektion von Mäusetumorfiltraten bis jetzt praktisch negativ verliefen. Weitere Untersuchungen mit mehrfacher Injektion von Filtraten aus Normalgeweben sind zur Zeit bei uns im Gange zwecks Entscheidung der Frage, ob bei noch höheren Dosierungen und eventuell auch erst nach einer bedeutend längeren Latenzzeit dieser negative Befund gegenüber der Wirkung bestimmter Mäusetumoren bestehen bleibt. Anhangsweise sei noch vermerkt, daß wir beim Sarkom I auch mit Filtraten durch bakteriendichte Membranfilter sowie mit dem 3000tourigen Überstand eines doppelt mit G4-Glasfiltern filtrierten Homogenats Leukämien erzielen konnten.

Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin (Direktor: Prof. Dr. W. FRIEDRICH), *Abteilung für biologische Krebsforschung (Leiter: Prof. Dr.* A. GRAFFI).

F. FEY, A. GRAFFI und H. BIELKA.

Eingegangen am 23. Mai 1955.

*) 4. Mitteilung.

[1]) GRAFFI, A., H. BIELKA, F. FEY, F. SCHARSACH u. R. WEISS: Naturwiss. **41**, 503 (1954). — Wiener med. Wschr. **1955**, 61.
[2]) FEY, F., H. BIELKA u. A. GRAFFI: Naturwiss. **42**, 160 (1955). BIELKA, H., A. GRAFFI u. F. FEY: Naturwiss. **42**, 399 (1955).

Untersuchungen zur weiteren Charakterisierung des leukämieerzeugenden Agens in zellfreien Sarkomfiltraten der Maus *).

In früheren Mitteilungen[1],[2]) berichteten wir, daß außer mit einfach- und doppeltfiltrierten zellfreien Homogenaten verschiedener Mäusetumoren, speziell der Sarkome Sa I und II (LANDSCHÜTZ), auch durch den hochtourigen Bodensatz (18000 Touren/min) derartiger Filtrate Leukämien bei Mäusen, die im neugeborenen Zustand behandelt wurden, hervorgerufen werden (6 Leukämien bei 9 überlebenden Tieren). Diese Versuchsanordnung wurde zur Entscheidung der Frage gewählt, ob der leukämieerzeugende Faktor der Filtrate korpuskulärer Natur ist, und welche Größenordnung ihm zukommt. Das gleiche Ziel verfolgten wir mit Untersuchungen[2]), bei denen die Filtrate mittels bakteriendichter Membranfilter gewonnen wurden. Entsprechenden Zweck hatten weiterhin Injektionen von Überständen doppelt durch G4-Filter filtrierter Sarkom-Homogenate nach anschließender

halbstündiger Zentrifugation bei 3000 bis 3500 Touren[2]). Auch bei diesen beiden Versuchsanordnungen konnten wir Leukämien in der beschriebenen Form erzielen (16 Leukämien bei 56 überlebenden Tieren). Die nachfolgend dargestellten Versuche dienten gleichfalls zur Klärung der Frage, ob das leukämieerzeugende Agens korpuskulärer Natur ist (sowie der Ermittlung seiner ungefähren Größenordnung), oder ob es den gelösten unstrukturierten Bestandteilen der Extrakte angehört. Zu diesem Zweck wurden die in beschriebener Weise in isotonischen Salzlösungen hergestellten, doppelt durch G4-Filter filtrierten Homogenate von Sa I bei 15000 Touren 30 bis 40 min lang bei niedriger Temperatur zentrifugiert. Der Überstand wurde in Mengen von 0,1 bis 0,2 cm^3 (0,1 bis 0,3 mg N) neugeborenen Mäusen injiziert. Diese Versuche ergaben bis jetzt (maximal 7 Monate Beobachtungszeit) folgendes Resultat: Von 28 überlebenden Tieren waren bei 7 Mäusen eindeutige Leukämien festzustellen (z. T. Chloroleukämien), während bei weiteren 5 Tieren hochgradiger Leukämieverdacht besteht.

Aus der Tatsache, daß wir auch mit diesen 15000tourigen Überständen doppeltfiltrierter Homogenate Leukämien erzielen konnten, ergibt sich, daß das leukämieerzeugende Agens entweder auch an relativ kleine, strukturierte Teilchen (wahrscheinlich $< 0{,}01\,\mu$) gebunden ist, die bei dieser Schwerkraft (etwa $20000 \times g$) noch nicht quantitativ sedimentiert werden, oder aber dem unstrukturierten Überstand angehört. Untersuchungen, die gegenwärtig bei uns laufen und bei denen noch höhere Umdrehungsgeschwindigkeiten (40 bis 50000 Touren/min) zur Anwendung gelangen, sollen zur weiteren Klärung dieser Frage dienen.

Völlig offen muß vorläufig die Deutung von Befunden unserer elektronenmikroskopischen Experimente bleiben, in denen wir nach Beimpfung der Chorioallantois des Huhnes mit Sa I-Filtraten in Abklatschpräparaten kleinste, ziemlich gleichförmige Partikeln nachweisen konnten, die ungefähr 0,05 bis 0,07 μ Durchmesser besitzen. Bei derartigen Befunden muß ja stets an die Möglichkeit einer Infektion mit einem Begleitvirus[3]) oder auch an normale Zellbestandteile (Mikrosomen) gedacht werden. In weiteren systematischen Untersuchungen soll diese Frage einer Klärung zugeführt werden. Schließlich sei noch anhangsweise erwähnt, daß wir mit sicher zellfreien Filtraten einer erfolgreich zellulär transplantierten Filtratleukämie (Stamm SOV 16), die aus unseren Versuchen mit Sa I-Filtrat hervorging, ebenfalls weiße und grüne Leukämien erzielen konnten, und zwar mit besonders kurzer Latenzzeit (2 bis 3 Monate). Dies weist möglicherweise auf eine Wirkungssteigerung des kausalen Agens durch die zellfreie Passage hin. Von Interesse ist weiterhin, daß wir in ähnlicher Weise wie GROSS[4]) bei den lymphatischen Leukämien des AK-Stammes mit Sarkomfiltraten, die vor der Injektion eine halbe Stunde auf 65° C erhitzt wurden, bis zu einer Beobachtungszeit von 7 bis 8 Monaten noch keine sicheren Leukämien erzielen konnten, während wir mit den gleichartig bereiteten, nicht erhitzten Filtraten nach einer Latenzzeit von 6 bis 8 Monaten über 50% positive Ergebnisse beobachteten (85 Leukämien bei 145 überlebenden Mäusen).

Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin (Direktor: Prof. Dr. W. FRIEDRICH), *Abteilung für Biologische Krebsforschung (Leiter: Prof. Dr.* A. GRAFFI).

A. GRAFFI, H. BIELKA, F. FEY und U. HEINE.

Eingegangen am 15. Juni 1955.

*) 5. Mitteilung.

[1]) GRAFFI, A., H. BIELKA, F. FEY, F. SCHARSACH u. R. WEIS: Naturwiss. **41**, 503 (1954). — Wien. med. Wschr. **1955**, 61. — FEY, F., H. BIELKA u. A. GRAFFI: Naturwiss. **42**, 160, 399 (1955).
[2]) FEY, F., A. GRAFFI u. H. BIELKA: Naturwiss. **42**, 421 (1955).
[3]) SELBY, C. C., C. E. GREY, S. LICHTENBERG, C. FRIEND, A. E. MOORE u. J. J. BIESELE: Cancer Res. **14**, 790 (1954).
[4]) GROSS, L.: Cancer **6**, 153 (1953).

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Mutterkorn (Claviceps purpurea KÜHN) und Roggen (Secale cereale L.).

Forschungen über die Beziehungen zwischen Mutterkorn und seiner Wirtpflanze sind vom theoretischen sowie praktischen Gesichtspunkt aus bedeutungsvoll. Es wurde untersucht, welche physiologischen Einflüsse durch den Mutterkornanfall auf Roggen ausgeübt werden.

Als Versuchspflanzen dienten Lovászpatonaer Roggen und „Magyar 12" Mutterkornstamm. Die reduzierenden Zucker wurden nach BERTRAND, der Gesamtstickstoff nach KJELDAHL, die Atmung mit der WARBURG-Apparatur, die Assimilation mit einer Indikatormethode[2]), die Aktivität aller Fermente nach BELOSERSKY und PROSKURYAKOV bestimmt[1]). Zur Untersuchung wurde immer die Blattspreite benutzt, die sich an dem (von der Ähre aus gezählt) zweiten Halmknoten befand. Ich konnte feststellen, daß der reduzierende Zucker, der Gesamtstickstoffgehalt und die Atmungsintensität der Ähre und des Blattes in der befallenen Pflanze unverändert bleiben. Dagegen assimiliert die Ähre der befallenen Pflanze nicht, sondern atmet. Außerdem konnte bewiesen werden, daß die Aktivität der Peroxydase durch Mutterkornanfall in der Ähre um 20 bis 30% steigt, die der Katalase um rund 35 bis 40% sinkt, wobei der Mutterkornanfall in dem von der befallenen Stelle entfernt liegenden Blatt Aktivitätsschwankungen der beiden Fermente verursacht.

Wenn wir aus 25 g pulverisiertem Mutterkorn mit 100 ml destilliertem Wasser unter 5 min langem Kochen einen Extrakt bereiten, wird die Keimung des Roggens in PETRI-Schalen durch diesen Extrakt wesentlich gehemmt. Während zur Keimungshemmung eine ziemlich große Konzentration erforderlich ist, bleibt das Wachstum der isolierten Weizenwurzeln[3]) schon in Anwesenheit des 0,2%igen Extrakts stark zurück. Es ist interessant, daß die Atmung und die Aktivität der Peroxydase und Katalase der Roggenkoleoptylen bei gehemmter Keimung steigt bzw. die der Saccharase sinkt, während der Extrakt infiltriert bzw. in vitro die Atmung und die obigen Fermente nicht beeinflußt.

Schließlich wurde festgestellt, daß der auf Roggen störend wirkende Stoff während der Bildung der Fruchtkörper aus dem Sclerotium verschwindet und sich im Fruchtkörper (vermutlich in den Ascosporen) ansammelt. Der Auszug der Fruchtkörper enthält nämlich ungefähr die zweifache Menge des keimungshemmenden Stoffes wie das frische Sclerotium. Die keimungshemmende Wirkung des in gleicher Weise hergestellten Extraktes der saprophytischen Kultur ist unbedeutend. Die Bildung des besprochenen Toxins hängt also mit der parasitischen Lebensweise des Mutterkorns zusammen. Diese Angaben stehen mit den Untersuchungen von KIRCHHOFF[4]) im Einklang, wonach die Ascosporen agressiver sind als die Sclerotiumteilchen oder die auf saprophytischem Wege gewonnenen Konidien.

Es sei noch bemerkt, daß, obwohl die verschiedenen Mutterkornstämme abweichende Mengen dieses hemmenden Stoffes enthalten, sie eine gleiche Agressivität zeigten und auf verschiedene Roggenrassen eine beinahe gleichwertig keimungshemmende Wirkung ausübten.

Mit Phosphorwolframsäure flockt aus dem Mutterkornauszug ein keimungshemmender Stoff aus, worüber in einer anderen Mitteilung berichtet wird. Eine ausführliche Mitteilung erfolgt an anderer Stelle.

Heilpflanzenforschungsinstitut, Budapest, XII., Dániel-ut 40.

ANDREAS ST. GARAY.

Eingegangen am 8. Juni 1955.

[1]) BELOSERSKY, A. N., u. N. I. PROSKURIAKOV: Praktitscheskoje rukovodstvo po biokimii rastenij. Moskva 1951.
[2]) PAECH, K., u. W. SIMONIS: Übungen zur Stoffwechselphysiologie der Pflanzen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
[3]) GAUTHERET, R.: Recherches sur la culture des tissus végétaux. Thèse, Univ. Paris 1935.
[4]) KIRCHHOFF, H.: Zbl. Bakteriol., Parasitenkunde u. Infektionskrankh., Abt. II **77**, 310 (1929).

In vivo induzierte Transformationen bei Rhizobien.

In zwei Mitteilungen[1]) berichteten wir über in vitro ausgeführte Transformationen bei Rhizobien, die zu dem Ergebnis führten, daß sich innerhalb der Gattung Rhizobium Transformationsmechanismen abspielen, die zur Änderung der symbiotischen Eigenschaften, der Antigenstruktur, mehrerer biochemischer Merkmale, insbesondere auch der Antibiotikumresistenz führen.

Folgende Versuchsmethodik ermöglichte die Durchführung von *in vivo*-Transformationen. Setzen wir einer stickstoff- und kohlenstofffreien Nährlösung, in welcher mit einem gegen Penicillin (PEN) hochempfindlichen Rh. meliloti-Stamm (M_{32}) geimpfte Luzernensämlinge gezogen wurden, nach Erscheinen der ersten Knöllchen PEN zu, so setzt sich die Knöllchenbildung unentwegt fort. Nach einiger Zeit durchgeführte Isolierungen ergeben, daß in den Knöllchen eine PEN-resistent gewordene M_{32}-Population zur Ausbildung kam.

Setzen wir den Nährlösungen mit dem PEN gleichzeitig ein Gemisch fremder (auf Luzerne keine Knöllchen bildender) PEN-resistenter Rh.-Stämme zu, so lassen sich aus den Knöllchen nach einiger Zeit Varianten dieser fremden Stämme isolieren. Diese müssen also — unserer Annahme nach — unter Einwirkung der nach Zerfall der PEN-empfindlichen M_{32}-Population aus dieser austretenden Desoxyribonukleinsäure die Fähigkeit der Knöllchenbildung auf Luzerne erworben haben. Die Zellenaufschließung durch Penicillin führte schon HOTCHKISS[2]) erfolgreich in die Transformationsmethodik ein, und wir konnten seine Ergebnisse an Hand unserer Rh.-Transformationen bestätigen.

Der Beweis, daß es sich tatsächlich um Varianten der fremden Stämme handelte, wurde dadurch ermöglicht, daß wir das artfremde Gemisch aus Stämmen zusammengestellt hatten, welche sich außer in der Unfähigkeit, auf Luzerne Knöllchen zu bilden, und ihrer PEN-Resistenz auch in anderen Merkmalen von dem M_{32}-Stamm unterschieden. Die vier (aus Soya-, Lupine-, Wicke-, Erbsenknöllchen gewonnenen) Stämme zeigten weder mit M_{32} noch untereinander Kreuzreaktionen, ferner waren drei Stämme im Gegensatz zu M_{32} Streptomycin (STRM)-resistent. Der vierte, J_{38} (Rh. Japonicum), war STRM-empfindlich, wich jedoch durch seine ganz auffallende Koloniegröße und die Unfähigkeit, auf Saccharose Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) zu reduzieren, von allen anderen Stämmen ab.

Die entstandenen Varianten, deren neu erworbene Knöllchenbildungsfähigkeit sich in einem neuerlichen Pflanzenversuch bewährte, wiesen nun auffallenderweise alle den Kolonietypus des J_{38}-Stammes auf und seine Unfähigkeit, TTC auf Saccharose zu reduzieren. Sie waren jedoch alle STRM-resistent, eine Eigenschaft, die weder M_{32} noch J_{38} aufwies. Das läßt auf zusätzliche Einwirkung der übrigen Stämme schließen. Die Annahme, daß es sich auch hierbei um Transformationsprozesse handelt, ist nicht ohne weiteres einleuchtend, da außer dem M_{32} alle Stämme PEN-resistent sind und somit der Aufschließung durch PEN nicht zugänglich sind. Vergegenwärtigen wir uns jedoch, daß der ganze physiologische Prozeß der Knöllchenbildung durch lebhafte Vermehrungs- und *Zerfallserscheinungen* begleitet wird, so liegt eine solche Annahme im Bereich des Möglichen. Sie wird durch den serologischen Befund bestätigt. Die Varianten wiesen in mehr oder weniger großer Titerhöhe M_{32}- und J_{38}-Antigenität auf, die meisten reagierten jedoch auch mit einem oder zweien der anderen drei Immunsera. Auch ermöglichten einige unterschiedliche biochemische Merkmale eine weitere Unterteilung der Varianten.

Diese Ergebnisse lassen die Deutung zu, daß Transformationsvorgänge anderen möglichen Adaptationsvorgängen gegenüber (in unserem Falle Ausbildung der PEN-Resistenz aus der ursprünglichen M_{32}-Population) selektiv bevorzugt sein können. Sie sprechen ferner dafür, daß an ein und derselben Zelle gleichzeitig oder aufeinander gelagert mehrere transformative Prozesse voneinander unabhängig verlaufen können.

Ein ausführlicher Bericht über diese Versuche wird in den „Acta Biologica Hungarica" erscheinen.

Genetisches Institut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest.

R. BALASSA.

Eingegangen am 20. Juni 1955.

[1]) BALASSA, R.: MTA. Agrártud. Osztályközlemények **2**, 307 (1953). — Acta microbiologica **2**, 51 (1954).

[2]) HOTCHKISS, R. D.: Cold Spring Harbor. Symp. Quant. Biol. **16**, 457 (1951).

Ein morphologischer Phasenwechsel bei einer Coccolithophoride.

Die Coccolithophoriden sind braune, mit Kalkplättchen gepanzerte, meist pelagische Flagellaten, die sich mit zwei gleichen Geißeln bewegen. In der Produktion an Biomasse und in der Sedimentbildung vor allem wärmerer Meere spielen sie eine große Rolle und haben dies getan. Nach der bisherigen Kenntnis wichen nur eine sessile begeißelte und eine unbegeißelte Form vom Typus der frei beweglichen Monade ab, der in der Natur in einer großen, gerade in neuerer Zeit wieder intensiv studierten Formenfülle realisiert ist.

Aus den Austernbecken der biologischen Anstalt Helgoland in List (Sylt) wurde die Rohkultur einer Syracosphaera gewonnen, die ähnlich wie die von P. DANGEARD[1]) geschilderte S. roscoffiensis starke Tendenz zum sessilen Leben der Zelle besitzt. Aus dieser Kultur isolierten wir neben einigen Klonen des Flagellaten eine braune Alge, die wegen Ähnlichkeiten der Form — in starkem Licht auch der Farbe — mit der Xanthophycee als Heterococcus protokolliert wurde. Alle diese Stämme wurden für die Weiterkultur in Reagenzgläser mit Seewasser überführt und einige Monate sich selbst überlassen. Danach fand sich in sämtlichen Röhrchen eine Mischbesiedlung aus Syracosphaera-Panzerflagellaten und den Thalli der Heterococcusform (Fig. 1). Bei näherer Untersuchung zeigt es sich, daß die letztere ziemlich regelmäßig und oft in Massen in alten Kulturen, auch von Einzellstämmen der Coccolithinee entsteht, und zwar als Keimungsprodukt nackter, zweigeißeliger und isokonter – oder genauer dem Prymnesium-Typ folgender – Schwärmer, die zu vieren innerhalb der Mutterschale gebildet werden. Bei der normalen Zellteilung schnüren sich die Monaden samt Panzer durch; dabei treten also keine nackten Schwärmzellen auf. Die Heterococcusphase wächst in der Weiterkultur völlig als Alge und kann als Einzelpflanze mehr als 1 mm Durchmesser bekommen. Nach SHOCKS kommt es zur Weitervermehrung mit isokonten Schwärmern, und wenn diese in größeren Mengen auftreten, finden sich später auch Syracosphaera-Monaden in der Kultur. Sollte mit dem Übergang zwischen den beiden Formen ein Kernphasenwechsel verbunden sein, was denkbar ist und noch geklärt werden soll, so könnte die Alge nur den Gametophyten darstellen. Nach meiner Kenntnis ist ein derartiger Formwechsel zwischen einem hochstehenden Flagellaten und einer Alge niemals vorher im Pflanzenreich beobachtet worden.

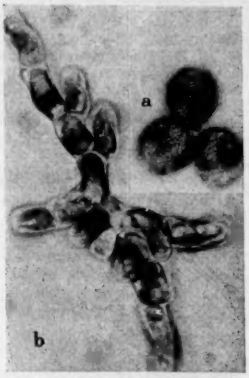


Fig. 1 a u. b. Syracosphaera.
a Sessile Gruppe von Flagellaten (etwas gepreßt);
b „Heterococcusphase".

Die Arbeit wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Botanisches Institut der Technischen Hochschule, Darmstadt.

Eingegangen am 23. Mai 1955. H. A. v. STOSCH.

[1]) DANGEARD, P.: P. V. Soc. Linn. Bordeaux, 10. Janvrier 1934.

Über die Symbiose von Triatomiden mit Nocardia rhodnii (ERIKSON) WAKSMAN und HENRICI.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen über die Symbiose der Triatomiden hat sich ergeben, daß die Symbionten (Sy.) von Rhodnius prolius und Triatoma infestans auch in bezug auf das Infrarotspektrum übereinstimmen. In beiden Fällen handelt es sich um Nocardia rhodnii. Auch die als Begleitorganismen bei beiden Wanzenarten vorkommenden Kokken sind morphologisch, physiologisch und im Infrarotspektrum gleich. Wir konnten sie bis auf geringe Abweichungen mit Streptococcus liquefaciens STERNBERG emend ORLA-JENSEN identifizieren. Eine von GEIGY, HALFF und KOCHER[1]) als Sy. von Triatoma infestans bezeichnete Reinkultur, die uns die Autoren freundlicherweise zu Vergleichszwecken überlassen hatten, stimmte nicht mit der symbiontischen Nocardia, sondern mit Streptococcus liquefaciens überein. Daraus erklären sich vielleicht Unterschiede in der Folsäureproduktion, die nach GEIGY, HALFF und KOCHER etwa 0,25 $m\gamma/cm^3$, nach Untersuchungen an unseren Sy. etwa 1,4 $m\gamma/cm^3$ Nährlösung beträgt. Die mit mikrobiologischen Methoden ermittelten Werte für die Vitaminproduktion sind allerdings mit Vorsicht zu bewerten, da sich bei der Testung auf B_{12} mit Lactobacillus leichmannii herausgestellt hat, daß die Sy. einen Hemmstoff in das Medium abgeben, der möglicherweise auch gegenüber anderen Teststämmen wirksam ist. Es gelingt, symbiontenfreie Wanzen mit den Nocardia-Arten N. rubra flava, Stamm beach sand und citrea zu infizieren. Sie besiedeln dieselben Zellen des Darmepithels, in denen sonst der Sy. lokalisiert ist, und die ersten drei ermöglichen nach den bis jetzt vorliegenden Ergebnissen eine normale Entwicklung bis zur Imago. Das gleiche gilt für Mycobacterium phlei, während Kokken und Stäbchenformen aus der Außenflora und aus dem Darmrohr toter Wanzen sich höchstens extrazellulär im Darm lebender Sy.-freier Larven halten konnten und keinen Einfluß auf die Ausfallerscheinungen hatten.

Eine ausführliche Veröffentlichung wird voraussichtlich im Archiv für Mikrobiologie erfolgen.

Institut für Mikrobiologie, Mahlum über Derneburg.

F. BEWIG und W. SCHWARTZ[2]).

Eingegangen am 9. Juni 1955.

[1]) GEIGY, R., L. A. HALFF u. V. KOCHER: Schweiz. med. Wschr. **1953**, Nr 39, 928.

[2]) Die Untersuchungen über den Nachweis von B-Vitaminen hat der eine von uns (F. BEWIG) als Gast im Chemischen Institut des Max-Planck-Institutes für Medizinische Forschung in Heidelberg ausgeführt. Herrn Professor Dr. KUHN, der uns auch die Infrarotspektren überlassen hat, und Herrn Dr. MÖLLER danken wir für ihr freundliches Entgegenkommen.

Kupplung von INH mit Aminosäuren.

Bei Versuchen über den Stoffwechsel von Iso-Nikotinsäurehydrazid (INH) stellten wir fest, daß bei der Bebrütung einer wäßrigen Lösung vom p_H 7,6 von INH mit Glykokoll, Glutaminsäure, Asparagin oder Serin Kupplungsprodukte entstehen, die eine positive Bromcyanreaktion ergeben und somit den Pyridinring enthalten müssen. Unsere Ansätze enthielten: 0,15 ml Aminosäurelösung (0,1 m), 0,3 ml INH Aminosäurelösung (7,5 mg INH), 0,3 ml Serum (Mensch), 0,25 ml Phosphatpuffer p_H 7,6 (0,1 m).

Fig. 1. Kupplung von INH mit Glykokoll (*a*), Glutaminsäure (*b*), Asparagin (*c*). *H* = INH; *S* = IHS.

Von dem Ansatz wurden zur Zeit 0 und nach 16stündiger Bebrütung bei 37° je 10 mm³ (2×5 mm³) auf Schleicher & Schüll-Papier 2043b aufgetragen und aufsteigend in Propanol/Wasser (85:15) chromatographiert. Die Anfärbung der Chromatogramme erfolgte mit Benzidin/Bromcyandampf[1]). Wie man der Fig. 1 entnimmt, treten neben unverändertem INH nach 16stündiger Bebrütung Iso-Nikotinsäure (INS) und ein Fleck auf, den wir dem Kupplungsprodukt zuschreiben [Kupplungsprodukt: INH-Glykokoll (Iso-Nikotinursäure) bläulichviolett, R_f : 0,43; INH-Glutaminsäure; rotviolett R_f : 0,3; INH-Asparagin: rotviolett, R_f : 0,31; INH-Serin: rotviolett, R_f : 0,14].

In Kontrollansätzen überzeugten wir uns davon, daß bei alleiniger Bebrütung von INH nach 16 Std lediglich INS abgespalten wird und daß alleinige Bebrütung von Glykokoll, Glutaminsäure, Asparagin und Serin keine mit BrCN anfärbbaren Substanzen ergab. Während diese Substanzen (durch ihre freie NH_2-Gruppe) bekanntlich mit Ninhydrin anfärbbar sind, ergeben die Kupplungsprodukte keine Ninhydrinanfärbung. Da wir bei den Ansätzen von INH mit Glykokoll zeigen konnten, daß das Kupplungsprodukt N-(Iso-Nikotinoyl)-Glycin ist[2]), halten wir eine ähnliche Reaktionsweise bei den anderen Aminosäuren für möglich. Die für die Knüpfung der Peptidbindung nötige Energie[3]) scheint die Hydrolyse des Hydrazides zu liefern. Die Kupplungsprodukte treten ebenfalls auf, wenn in den Ansätzen der Phosphatpuffer durch bidest. H_2O ersetzt wird.

Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind im Gange.

Chemische Abteilung des Tuberkulose-Forschungs-Instituts, Berlin-Buch (Direktor: Dr. med. STEINBRÜCK).

MARTIN WENZEL,
z. Zt. Kiel, Institut für Physiologische Chemie und Physikochemie der Universität.

Eingegangen am 31. Mai 1955.

[1]) DEFRANCESCHI, A., u. V. ZAMBONI: Biochim. et Biophysica Acta **13**, 304 (1954).

[2]) WENZEL, M.: Im Druck.

[3]) WIELAND, TH.: Angew. Chem. **63**, 13 (1951).

Über den topochemischen Nachweis von Zink im Ammonshorn verschiedener Säugetiere.

Ältere Untersuchungen über das Vorkommen von Zink im Gehirn berücksichtigen lediglich das Gesamtvorkommen, aber nicht eine spezifische Verteilung innerhalb desselben. Die angegebenen Werte für Gesamtgehirn schwanken zwischen 0,6 und 1,5 mg in 100 g Frischgewebe. Diese Werte liegen etwa in der Größenordnung, wie sie auch von dem Eisengehalt des Gehirns bekannt sind.

Nach der intravitalen Injektion von Diphenylthiocarbazon (Dithizon) in schwach ammoniakalischer, verdünnter alkoholischer Lösung konnten wir regelmäßig eine scharf begrenzte Rotfärbung bestimmter Teile des Ammonshornes bisher bei Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Ratten und Mäusen beobachten. Die Anfärbung betrifft bei den verschiedenen Tierarten anscheinend gleiche, aber nicht alle Teile des Ammonshornes (Fig. 1). Die Reproduzierbarkeit des Befundes

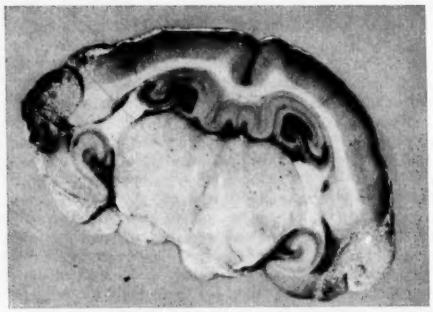


Fig. 1. Nativ mit Dithizon angefärbtes Gehirn vom Meerschweinchen. Frontalschnitt. Man erkennt deutlich die dunkel gefärbten Anteile des Ammonshornes, das hier oben und unten angeschnitten worden ist. Die dunklen Bezirke sind im Original rot.

in wiederholten Versuchen bei verschiedenen Tierarten und die strenge Lokalisierung erlaubten es, unspezifische Effekte, z. B. im Sinne einer Durchbrechung der Blut-Hirnschranke, auszuschließen. Auf Grund älterer eigener Erfahrungen mit Dithizon als Substanz zum histochemischen Nachweis von Spurenmetallen, besonders von Zink, lag es nahe, auch hier die Bildung eines Metalldithizonates anzunehmen. Mit Hilfe von spektralphotometrischen und emissionsspektrographischen Untersuchungen an Tetrachlorkohlenstoffextrakten aus den angefärbten Hirnteilen konnte nachgewiesen werden, daß es sich bei dem roten Farbstoff tatsächlich um Zinkdithizonat handelt.

Das Zink liegt im Gegensatz zu seinem Vorkommen in den LANGERHANSschen Inseln des Pankreas im Ammonshorn in diffus verteilter Form vor. Es entzieht sich dadurch bisher einer weiteren histologischen Untersuchung. Welche Bedeutung dem Zink speziell in diesem Gehirnteil zukommt und in welcher Form das Metall hier vorliegt, ist bisher nicht bekannt. Wenn man Vergleiche zum Verhalten des Eisens im Gehirn ziehen darf, dann scheint die diffuse Verteilung gegen eine reine Speicherung des Zinks im Ammonshorn zu sprechen. Weitere Untersuchungen darüber wurden begonnen. An anderer Stelle wird ausführlich über die vorliegende Beobachtung berichtet werden.

II. Medizinische Klinik der Universität, München (Direktor: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL).

HELMUT MASKE.

Eingegangen am 20. Juni 1955.

Berichtigung

zu dem Aufsatz von O. KRATKY „Zur physikalischen Chemie der makromolekularen Stoffe" [Naturwiss. **42**, 237 (1955)]: Bei der Umzeichnung der Fig. 25 und 26 auf S. 250 ist die Abszissenachse versehentlich zu hoch eingezeichnet worden. Wie aus dem Text (S. 250, linke Spalte, Zeile 13/14) eindeutig hervorgeht, muß die Abszissenachse so tief liegen, daß die Verlängerung des geradlinig ansteigenden Teils der Kurve durch den Ursprung geht.

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: Professor Dr. Ernst Lamla, Göttingen. — Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany.

Diffusion in Metallen

Platzwechselreaktionen. Von Dr. **Wolfgang Seith,** o. Professor für physikalischen Chemie an der Universität Münster. Zweite, neubearbeitete und erweiterte Auflage unter Mitarbeit von Dr. **Theodor Heumann,** Dozent für physikalische Chemie an der Universität Münster. (Reine und angewandte Metallkunde in Einzeldarstellungen. Herausgegeben von W. Köster, Dritter Band.) Mit 238 Abbildungen. VI, 306 Seiten Gr.-8°. 1955.

Ganzleinen DM 39.—

Inhaltsübersicht: **1. Einleitung. — 2. Definition des Diffusionskoeffizienten und Ficksche Gleichungen. — 3. Untersuchungsmethoden:** Metallographische und chemische Methoden. Physikalische Methoden. Messungen mit Radioindikatoren. Versuchsanordnungen. — **4. Ergebnisse experimenteller Bestimmungen. — 5. Allgemeine Gesetzmäßigkeiten und Theorie:** Platzwechselvorgänge. Platzwechselmechanismen und Temperaturabhängigkeit. — **6. Konzentrationsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten:** Matano-Auswertung. Experimentelle Ergebnisse. Berechnung des Konzentrationsverlaufes bei konzentrationsabhängigem DK. — **7. Ermittlung von Diffusionskoeffizienten im Falle einer Volumenänderung. — 8. Beziehung zwischen dem Koeffizienten der Selbstdiffusion und der Fremddiffusion in binären Mischkristallen. — 9. Partielle Diffusionskoeffizienten:** Allgemeine Betrachtungen. Kirkendall-Effekt und Darkensche Formeln. Folgeerscheinungen bei ungleicher Diffusion der Partner. Diskussion der Formeln von Darken. Massefluß der Partner und Leerstellenkonzentration. — **10. Zustandsbild mit mehreren Phasen und Diffusionsverlauf:** Allgemeine Bemerkungen zur Diffusion in mehreren Phasen. Beispiele zur Berechnung der Diffusion in einem mehrphasigen System. Praktische Beispiele. — **11. Richtungsabhängigkeit der Diffusion im Kristallgitter. — 12. Oberflächen- und Korngrenzendiffusion. — 13. Ausbreitungsdiffusion. — 14. Einfluß dritter Legierungspartner. — 15. Theorie der Ausscheidung. — 16. Verschiedene Platzwechselerscheinungen. — 17. Das Sintern. — 18. Technische Anwendungen. — 19. Überführung in Legierungen. — 20. Die Diffusion in flüssigen Legierungen. — 21. Diffusion von Gasen. — Tabellen zur Auswertung von Diffusionsmessungen. — Nachtrag. — Verzeichnis der Systeme. — Namenverzeichnis. — Sachverzeichnis.**

Seit dem Erscheinen der ersten Auflage dieses Buches sind 15 Jahre verflossen. Der Aufschwung, den die Forschung auf dem behandelten Gebiete erlebte, und die zeitweilige Abgeschlossenheit Deutschlands von der Außenwelt, ließen eine Neuauflage des vergriffenen Buches notwendig erscheinen, stellten aber gleichzeitig den Verfasser vor eine schwierige Aufgabe. Es galt, die Fülle des neuen Materials zu verarbeiten und mit dem Vorhandenen in dem Rahmen einer einheitlichen Abhandlung zu vereinigen. Dabei sollte das im Vorwort der ersten Auflage beschriebene Ziel, einen Überblick über das Gesamtgebiet zu geben, beibehalten werden. Es wurde versucht, den Stand der Erkenntnisse festzuhalten und die Entwicklung zu beschreiben. Dabei ist der Aufbau so angelegt, daß nicht nur der auf diesem engen Fachgebiet arbeitende Wissenschaftler, sondern auch der Metallkundler, Chemiker und Physiker, Kenntnisse aus diesem Bande schöpfen kann. Dem jungen Forscher möge es auch das Aufsuchen älterer Arbeiten, die heute schon in Vergessenheit zu geraten drohen, erleichtern. Zu den Kapiteln über „Sintern" und über „die Theorie der Ausscheidung" z. B. ist zu bemerken, daß sie nicht die Gesamtgebiete erfassen sollen, sondern daß dort nur diejenigen Erscheinungen und Gesetzmäßigkeiten erwähnt sind, welche mit der Diffusion unmittelbar zusammenhängen.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Reaktionen in und an festen Stoffen

Von Professor Dr. **Karl Hauffe**, Zentralinstitut für industrielle Forschung Blindern, Oslo. (Anorganische und allgemeine Chemie in Einzeldarstellungen. Herausgegeben von G. Jander und W. Klemm. Zweiter Band.) Mit 427 Abbildungen. XI, 696 Seiten Gr.-8°. 1955. Ganzleinen DM 78.—

Inhaltsübersicht: **1. Einleitung. — 2. Fehlordnungserscheinungen in ionen- und elektronenhalbleitenden Kristallen:** Das Auftreten von Fehlordnungserscheinungen in Kristallen als Voraussetzung für den Reaktionsablauf in festen Stoffen. Die Fehlordnungsmodelle nach Frenkel und Schottky. Fehlordnungserscheinungen in nichtstöchiometrisch zusammengesetzten Kristallen. Irreversible Kristallstörung im Sinne von Smekal. Die allgemeine Theorie der Fehlordnungserscheinungen nach Wagner und Schottky. Besprechung spezieller Fehlordnungstypen. Der weitere Ausbau der Theorie der Fehlordnungserscheinungen. — **3. Fehlordnung und elektrisches Verhalten der Ionen- und Valenzkristalle:** Elektrische Leitfähigkeit und Fehlordnung in Ionenkristallen. Überführungsmessungen an ionen- und elektronenleitenden Kristallen. Fehlordnung und Leitungsvorgänge in Silberhalogeniden. Fehlordnung und Leitungsvorgänge in Alkalihalogeniden. Über Farbzentrenbildung in Alkalihalogenidkristallen. Über Farbzentren in Alkalihalogeniden mit Fremdsalzzusätzen. Über Fehlordnungserscheinungen an weiteren Ionenkristallen. Über die Temperatur- und Druckabhängigkeit der Ionenleitung in Silberhalogeniden und deren Mischphasen. Ludwig-Soret-Effekt und Thermokraft in Ionenkristallen. Ionenkristalle als feste Elektrolyte für Brennstoffelemente. Fehlordnungserscheinungen und Leitungsvorgänge an nichtstöchiometrisch zusammengesetzten Ionenkristallen und solchen mit überwiegend homöopolarem Bindungscharakter. Elektronenleitende Kristalle mit Eigenfehlordnung. Oxyde und Sulfide mit amphoteren Fehlordnungseigenschaften. Fehlordnungserscheinungen und Leitungsvorgänge in Spinellen und Spinellmischphasen. Fehlordnung und Farbe. Thermokräfte an nichtstöchiometrisch zusammengesetzten halbleitenden Kristallen. Über die Temperaturabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit halbleitender Kristalle und heterotyper Mischphasen. Hall-Effektmessungen an elektronenleitenden Ionenkristallen. Die experimentellen Methoden der Leitfähigkeit- und Thermokraftmessungen. — **4. Randschichterscheinungen an halbleitenden Kristallen und Chemisorption von Gasen an Festkörpern:** Chemisorption mit Randschichtbildung. Sauerstoffdruckabhängigkeit der Leitfähigkeit von Oxyden mit Randschichtausbildung. Elektronenaustrittsarbeit mit Kinetik der Chemisorption unter Randschichtbildung. Randschichterscheinungen bei vollständigem Gleichgewicht an der Phasengrenze Halbleiter/Gas. Das Auftreten von Randschichten bei der Metalloxydation. Die Bedeutung der Fehlordnungs- und Randschichterscheinungen in nichtmetallischen Katalysatoren für die heterogene Katalyse. — **5. Diffusionsvorgänge in festen Stoffen:** Phänomenologische Theorie. Zur atomistischen Theorie der Diffusion. Arbeitsmethoden und Auswertungsverfahren der Diffusion in Metallen und Ionenkristallen. Über die Volumendiffusion. Korngrenzendiffusion Zusammenfassung und Ausblick. — **6. Oxydationsvorgänge an Metallen und Metallegierungen:** Einleitung und Problemstellung. Über die Theorie der Metalloxydation von Wagner. Erweiterung der Theorie der Metalloxydation von Wagner. Formeln für die Auswertung von Zunderversuchen ohne Berücksichtigung der Phasengrenzreaktion. Zundersysteme mit ionenleitenden Deckschichten. Zundersysteme mit elektronenleitender Deckschicht. Über die Mitwirkung von Phasengrenzreaktionen bei der Metalloxydation. Über die Bildung mehrerer Oxydphasen und die Verzunderung von Eisen. Beeinflussung der Oxydationsgeschwindigkeit von Metallegierungen durch Diffusionsprozesse in Legierungs- und Oxydphase. Über den Mechanismus der inneren Oxydation von Metallegierungen. Kinetik der Oxydation von Metallen unter Berücksichtigung des Auftretens elektrischer Felder in Anlaufschichten. — **7. Der Mechanismus der Bildung von Ionenverbindungen höherer Ordnung durch Reaktion im festen Zustand:** Besprechung der allgemeinen Gesichtspunkte und Voraussetzungen für den Reaktionsablauf. Über die Bildung von Doppelsalzen. Über den Mechanismus der Spinellbildung. Über den Bildungsmechanismus anderer Doppeloxyde. Über den Umsetzungsmechanismus zwischen Oxyden und Salzen. Doppelte Umsetzungen durch Reaktion im festen Zustand. Über den Mechanismus von Pulverreaktionen. Reaktion mit Gasabgabe und Gasaufnahme. — **8. Über Reduktions- und Röstprozesse:** Über den Mechanismus der Reduktion von Kupferoxydul, von Nickeloxyd, von Eisenoxyden. Über den Reduktionsmechanismus weiter Reaktionssysteme. Über den Mechanismus der Röstung von Sulfiden. — **9. Schlußbetrachtungen und Ausschau. — Namen- und Sachverzeichnis.**

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG